

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 58

Contribution à l'étude des Radionécroses tardives

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 25 Juillet 1942

PAR

Madeleine LEVÈRE, née BÉCHARD

Née le 31 Octobre 1916, à Marseille

Pour l'obtention du Grade de Docteur en Médecine

Examineurs	{	LAMARQUE, professeur, président	{	Assesseurs
de la Thèse		Jean DELMAS, professeur TERRACOL, professeur ROUX, agrégé		

MONTPELLIER

IMPRIMERIE DU PROGRÈS

7, Rue Castel-Molon — Téléphone 51-85

1942

Contribution à l'étude
des Radionécroses tardives

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 58

Contribution à l'étude des Radionécroses tardives

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 25 Juillet 1942

PAR

Madeleine LEVÈRE, née BÉCHARD

Née le 31 Octobre 1916, à Marseille

Pour l'obtention du Grade de Docteur en Médecine

Examineurs
de la Thèse

LAMARQUE, professeur, président
Jean DELMAS, professeur
TERRACOL, professeur
ROUX, agrégé

Assesseurs

MONTPELLIER

IMPRIMERIE DU PROGRÈS

7, Rue Castel-Moton — Téléphone 51-85

1942

Personnel de la Faculté

PROFESSEURS

Chaires:

Anatomie	
Histologie	
Physiologie	
Chimie biologique médicale et toxicologie	
Physique médicale	
Anatomie pathologique et médecine expérimentale	
Microbiologie	
Pathologie et thérapeutique générales	
Thérapeutique et matière médicale	
Hydrologie thérapeutique et climatologie	
Hygiène	
Médecine légale et médecine sociale	
Pathologie médicale et clinique propédeutique	
Clinique médicale	
—	
Clinique chirurgicale	
—	
Clinique obstétricale	
Clinique des maladies mentales et nerveuses	
Clinique des maladies des enfants et hygiène du 1 ^{er} âge	
Clinique de dermato-syphiligraphie	
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	
Clinique des maladies des voies urinaires	
Clinique gynécologique	
Clinique ophtalmologique	
Clinique d'oto-rhino-laryngol. et chirurgie maxillo-faciale	

Charges de cours:

Anatomie	
Histologie	
Radiologie	
Propédeutique chirurgicale	

MM. J. DELMAS.
TURCHINI.
HEDON.
CRISTOL.
PECH.
BAUMEL.
LISBONNE.
PAGES.
JANBON.
PUECH.
CARREU.
VIDAL.
BOULET.
L. RIMBAUD.
GIRAUD, doyen.
MASSABUAU, assesseur.
RICHE.
P. DELMAS.
EUZIERE, doyen honor.
BOUDET.
MARGAROT.
ETIENNE.
JEANBRAU.
LAPEYRE.
DEJEAN.
TERRACOL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. TEDENAT, FORGUE, ESTOR, BERTIN-SANS, CABANNES,
GALAVIELLE, VIRES, BOSC, VILLARD, GRYNFELT

CHARGES D'ENSEIGNEMENTS COMPLEMENTAIRES

	MM.
Chimie	MONNIER, agrégé.
Microbiologie	CARRERE, agrégé.
Histoire nat. médicale	HARANT, agrégé.
Pharmacologie	HARANT, agrégé.
Pathologie médicale	BOUCOMONT, agr.
—	BERT, agrégé.
Propédeutique médicale	P. RIMBAUD, agr.
Clinique interne	PUECH, professeur.
Clinique des maladies contagieuses	JANBON, professeur.

	MM.
Clinique de la tuberculose	VIDAL, professeur.
Pathologie chirurgicale	MOURGUE
—	MOLINES, agr.
—	TRUC, agrégé.
Chirurgie expériment.	GUIBAL, agrégé.
Médecine opératoire	ROUX, agrégé.
Accouchements	CADERAS
—	de KERLEAU, agr.
Stomatologie	N...

AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Médecine	P. RIMBAUD.
—	BOUCOMONT.
—	BERT.
—	LAFON, ch. d'agr.
Chimie	MONNIER.
Bactériologie	CARRERE.
Histoire nat. médicale	HARANT.

	MM.
Chirurgie	MOURGUE
—	MOLINES.
—	GUIBAL.
—	ROUX.
Urologie	TRUC.
Accouchements	CADERAS
—	de KERLEAU.

EXAMINATEURS DE LA THESE

LAMARQUE, professeur, président
Jean DELMAS, professeur

TERRACOL, professeur
ROUX, agrégé



IN MEMORIAM

A MA MERE

à qui je n'ai pu rendre sa tendresse.

A MA GRAND'MERE

Que son pieux souvenir demeure à jamais gravé dans mon cœur.

A MON PÈRE

*à qui je dois tout, je dédie ce
modeste travail, faible témoi-
gnage de ma profonde vénéra-
tion et de ma reconnaissance
infinie.*

A MA TANTE

*avec ma profonde affection et
en reconnaissance de tous les
sacrifices qu'elle a fait pour
moi.*

A MON GRAND-PÈRE

A MON MARI
LE DOCTEUR PIERRE LEVERE

A MA SŒUR

A MES BEAUX-PARENTS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR P. LAMARQUE

*Professeur de Radiologie à la Faculté
Directeur du Centre anticancéreux de Montpellier*

*qui nous a fait le grand hon-
neur de nous confier ce sujet de
thèse. Qu'il trouve ici le fai-
ble témoignage de notre res-
pectueuse et profonde grati-
tude.*

A NOS MAITRES ET JUGES :
MONSIEUR LE PROFESSEUR J. DELMAS

*Professeur d'Anatomie à la Faculté
Officier de la Légion d'honneur*

MONSIEUR LE PROFESSEUR TERRACOL

*Professeur de Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie
et de Chirurgie Maxillo-Faciale
Officier de la Légion d'honneur*

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ ROUX

*Chevalier de la Légion d'honneur
Croix de Guerre*

A TOUS NOS MAITRES
DANS LES HOPITAUX ET FACULTES

A MONSIEUR LE DOCTEUR BETOULIERE

*qui a facilité notre tâche en
nous éclairant de ses précieux
conseils.*

A TOUS MES AMIS

Introduction

Si nous laissons de côté les accidents généraux que peuvent produire les rayons X et les rayons gamma, comme le mal des rayons, ou les modifications profondes sur le tissu sanguin, pour ne considérer que les accidents locaux, nous sommes bien forcés de reconnaître que les médecins, en général, ne connaissent guère que deux types de lésions : 1° les lésions chroniques, qui apparaissent progressivement sur les parties de la peau exposées journellement à de petites doses de rayons X — c'est le cas des radiodermites chroniques, qui apparaissent chez les vieux radiologistes ; 2° les lésions aiguës ou brûlures de Roentgen, dont la manifestation la plus courante est connue sous le nom de radiodermite aiguë.

Le premier type se présente cliniquement d'une façon tout à fait caractéristique, troubles trophiques, chute de poils, hyperkératose ; il est parfaitement connu et se différencie très nettement des autres accidents ; nous n'en parlerons donc pas ici.

Le second type accuse aussi des caractères assez définis. C'est la brûlure due à l'action caustique des rayons, consécutive à une dose trop élevée et trop brutale, souvent due à une mauvaise filtration ou, ce qui revient

au même, à l'administration de rayons trop mous. Ses caractères principaux sont les suivants :

a) La peau, qui reçoit le maximum d'énergie, est la première à accuser l'effet et le premier signe est la radiodermite. Mais la lésion peut s'étendre bien au-dessous de la surface cutanée, suivant l'importance de la dose.

b) La lésion suit immédiatement l'irradiation et ne commence à se manifester que dans des délais assez courts bien connus, qui varient entre quelques jours et six semaines après l'administration de la dose, jamais plus tardivement. Cette lésion apporte des signes cliniques tout à fait classiques, elle est connue depuis longtemps; elle a suffi à faire redouter pendant de longues années les méthodes roentgenthérapiques. Fort heureusement, aujourd'hui, depuis que l'on sait mieux doser les rayons et mieux filtrer les faisceaux, elle est devenue un accident très rare, et elle n'est consécutive qu'à une faute technique (surdosage oublié de filtre). Nous n'envisagerons pas non plus dans ce travail ce type d'accident.

Nous voulons uniquement parler d'un troisième type d'accident qui est très peu connu des médecins et des chirurgiens, et qui est quelquefois même ignoré de certains radiologistes, bien qu'il ait été déjà étudié avec beaucoup de détails, il y a longtemps, par l'Ecole de Regaud et en particulier par Lachapèle, dans sa thèse (Bordeaux, 1926).

La radionécrose tardive apparaît quelques semaines, quelques mois et même quelques années après l'irradiation. C'est déjà là un caractère qui la différencie de la radiolésion aiguë. Elle s'en écarte par d'autres manifestations :

a) Elle peut apparaître en profondeur, alors que la peau qui a servi de porte d'entrée aux radiations reste intacte;

b) Elle peut apparaître sur la peau ou sur n'importe quel tissu longtemps (des années), après l'irradiation, alors que l'affection qui avait motivé les rayons a disparu et que la guérison a été obtenue.

Dans la grande majorité des cas, la radionécrose n'apparaît cependant qu'après de fortes doses. Le plus souvent, elle est consécutive à un traitement anticancéreux; dans ce dernier cas, lorsque la radionécrose se produit, par son allure générale, elle peut faire penser à une récurrence, et si l'on commet cette erreur d'interprétation, on peut commettre une plus grave faute encore dans les indications thérapeutiques, en conseillant de nouvelles irradiations qui ne peuvent qu'aggraver les lésions.

La radionécrose tardive entraîne des indications très précises qui posent un impératif *noli me tangere*: toute thérapeutique chimique irraisonnée, tout acte chirurgical irréfléchi, peuvent entraîner des catastrophes. La plupart des radionécroses tardives doivent guérir, aussi pensons-nous que leur étude justifie le développement qui va suivre.

Historique

Comme son nom l'indique, la radionécrose tardive a comme caractère la mort (nécrose) des cellules du fait des rayons (radionécrose). Tous les types cellulaires peuvent accuser cet effet, mais, suivant la coutume générale, nous conserverons dans l'exposé historique qui va suivre la division en radionécrose des tissus mous : peau, muscles (langue), glandes (intestins) ; en radionécrose des os (ostéoradionécrose) ; et en radionécrose des cartilages (chondroradionécrose).

I. — RADIONÉCROSE DES PARTIES MOLLES

C'est en 1900 qu'il faut remonter pour trouver la première observation de radionécrose tardive, due à Oudin. Depuis, les observations de radionécroses tardives cutanées et des plans sous-jacents furent nombreuses. En parcourant la littérature médicale, nous avons trouvé de nombreux faits cliniques, publiés par Barthélemy (1901), Skinner (1904), Laredde (1906), Walther (1911), Diétrich (1913), Pferringer (1915), Pranter (1918), Wet-

terer (1919), Reiner, Arnould, Koenig Vogt, Stark (1921), Heimann, Lessertisseur, Brocq, Haenish (1922), Schwarz (1923), Hoffmann et Schreus, del Buono (1924), Matas, Miescher (1925), Raynal (1929), Chaumet (1933), Mc Coy, R. Kaye Scott (1934), Lehmann, H.-H. Moran (1935). Il est à remarquer que ces faits sont plus nombreux au début de l'ère radiothérapique que de nos jours.

Plusieurs auteurs ont consacré des études d'ensemble à la question; ce sont :

1911. — Arcelin (en 1911 et en 1914) qui met ces accidents sur le compte des doses répétées.

1912. — Speder pense qu'on ne connaît pas suffisamment les effets des rayons durs filtrés. Iselin, la même année, explique les lésions par une altération des capillaires, due à l'accumulation de petites doses reçues au cours d'irradiations répétées.

1913. — Regaud et Nogier critiquent cette conception d'altération capillaire et concluent, d'après leurs travaux, que les couches génératrices de l'épiderme sont beaucoup plus sensibles aux rayons X que les endothéliums. Pour la première fois ils mettent en relief le rôle du traumatisme accidentel en expérimentant sur des chiens.

1917. — Béclère conclut à l'analogie entre les radionécroses tardives et l'ulcère sénile : l'un et l'autre sont dus à la sclérose du tissu cellulaire adipeux sous-cutané; la sclérose aboutit à l'oblitération des artères, et, par la suite, l'escharre se forme avec la plus grande facilité.

1920. — Petersen et Hellmann, sur six cents tuberculoses articulaires irradiées, trouvent trois radionécroses tardives déclanchées par un érysipèle. Sur deux cent

soixante-dix cancers du sein irradiés, douze radionécroses tardives survenues après irradiation prophylactique. Dans tous ces cas, l'examen histologique a montré des lésions des capillaires du derme.

1923. — Grasmann trace un tableau clinique des radionécroses tardives, sur lequel il n'y a pas à revenir, et signale l'intensité de la douleur accompagnant ces pertes de substance.

Regaud attire l'attention sur l'influence des infections locales.

1925. — Avec Miescher apparaît, pour la première fois, la notion de lésion cellulaire héréditaire.

1926. — Lachapèle, dans sa thèse de doctorat, qui constitue le premier travail complet sur la question, et auquel nous avons fait un large emprunt dans ce chapitre, rapporte vingt-six observations, dont onze radionécroses tardives des parties molles, douze radionécroses des parties molles et des os et une radionécrose de parties molles et des cartilages. Il arrive aux conclusions suivantes: « Les radionécroses tardives ont toujours un début brusque. Elles évoluent très lentement, car il n'y a pas d'histolyse. Leur pronostic devient grave s'il s'agit d'os et s'il y a des complications locales. Leur cause réside dans l'accumulation des doses pouvant provenir d'une défectuosité de technique, souvent inhérente d'ailleurs, à la difficulté de la cure du cancer. Les facteurs favorisants sont le traumatisme et l'infection. En l'absence de causes déterminantes, la prédisposition des tissus semble durer indéfiniment ».

1918. — Jausion et Pecker publient une observation très intéressante de radiodermite ulcéreuse apparaissant au niveau du point d'injection de bromure de méso-

thorium, sur les deux avant-bras du malade, un an après la fin du traitement.

1933. — Freund Léopold commente un cas de radionécrose tardive ulcérée, survenue trente-six ans après irradiation de la région lombaire pour un nævus pileux.

1934. — R. Kaye Scott (Melbourne) fait une étude des radionécrosés tardives et s'attache à leur étiologie, au moyen de les éviter, à leur thérapeutique.

R. Douglas Wright (Melbourne) étudie la pathogénie des cas décrits par Scott. Le résultat de ses expériences lui permet de conclure que les modifications vasculaires n'existent pas toujours et qu'elles ne suffisent pas à expliquer la radionécrose. Il fait intervenir pour cela un facteur métabolique cellulaire.

Mc Coy présente trente cas de radionécroses tardives et s'attache surtout au problème de la filtration et aux conditions techniques qui permettent de les éviter.

Molesworth, après avoir examiné leurs circonstances d'apparition, pense qu'elles deviendront plus rares au fur et à mesure que les moyens de mesurer les doses se perfectionneront et quand l'expérience montrera aux opérateurs que, même sans érythème, les traitements trop prolongés ou trop fréquemment répétés peuvent conduire les années suivantes à la radionécrose tardive.

R. Douglas Wright, poursuivant les études commencées en 1934, expérimente avec des aiguilles de radium sur les téguments du chien. Il émet l'hypothèse que la longévité du tissu irradié est diminuée par suite de la réduction du nombre des reproductions possibles de la cellule. Ainsi apparaît l'idée de lésion de l'appareil reproducteur.

1935. — F. Pérussia publie une statistique: sur 375 cancers de la bouche, traités par les radiations, il trouve 23 radionécroses tardives s'étendant de la muqueuse vers l'os, mais jamais dans l'autre sens.

1937. — C. Kruchen pense que les veines doivent être très sensibles aux rayons X, que c'est un facteur à ne pas négliger et qu'il doit y avoir des différences individuelles de la radiosensibilité cellulaire.

1938. — R. Glauner montre que les rayons X et gamma n'ont aucune influence aux doses thérapeutiques sur le système neuro-végétatif et qu'on ne peut, en conséquence, invoquer ce mécanisme dans la production des radionécroses tardives.

1939. — Bade, Heinz, notent qu'il n'y a jamais eu radionécrose tardive des fibres musculaires. Celles-ci ne sont détruites que secondairement par le processus infectieux surajouté.

Erich Uhlmann préconise l'emploi du radon pour le traitement des lésions radionécrotiques et apporte soixante-huit guérisons sur soixante-dix malades traités à l'appui de sa méthode.

1941. — Lamarque rapporte trois cas de radionécroses des tissus mous: un cas intéressant la peau, deux cas intéressant la muqueuse buccale et la langue — dont un cas mortel.

II. — RADIONÉCROSE TARDIVE DE L'INTESTIN

1912. — Regaud, Nogier et Lacassagne expérimentent sur six chiennes avec des rayons X suffisamment filtrés

pour qu'ils ne soient pas absorbés par la paroi abdominale ; l'une d'elles meurt soixante-quinze jours après de perforation intestinale.

1918. — Von Franke observe une fistule intestinale après irradiation d'une endométrite, amenant la mort de la malade par péritonite.

1922. — Fried explique le mécanisme de ces lésions intestinales par l'accumulation de doses répétées.

1923. — Schwarz présente une malade opérée pour mœlena mais qui avait en réalité une radionécrose s'étendant sur quinze centimètres de sigmoïde. Elle avait été irradiée auparavant pour tumeur utérine.

1924. — Sanders fait opérer un malade qui présentait un syndrome d'obstruction intestinale consécutif à des irradiations pour hémorragies profuses ; on trouve deux sténoses serrées du grêle.

1935. — Lehmann publie une étude d'ensemble sur la radionécrose tardive dans le cancer pelvien irradié.

1939. — Buhtz, Helmut, publient trois cas de radionécroses tardives de la paroi intestinale à des degrés divers. L'examen histologique a révélé, accompagnant toujours la nécrose des muqueuses, la fibrose de la sous-muqueuses, l'hyperplasie de la musculuse et la congestion de la séreuse.

III. — RADIONÉCROSE TARDIVE DES OS

1922. — Regaud signale à la Société de Biologie la possibilité de radionécrose du tissu osseux cancéreux et même du tissu osseux sain. Il décrit les conditions

d'observation de l'ostéoradionécrose et résume ses caractères cliniques et évolutifs: le peu de tendance à l'histolyse, la lenteur de la régénération. Il insiste sur l'existence d'une période de latence.

1923. — Il reprend la même question au Congrès de Strasbourg.

Lessertisseur, dans sa thèse, rapporte un certain nombre de cas de radionécrose tardive des os.

1924. — Jungling signale une radionécrose tardive de la rotule et cite un cas de Perthes d'ostéoradionécrose du maxillaire inférieur trois ans après radiothérapie.

1925. — Dans la thèse de Verger on trouve un certain nombre d'observations de radionécroses tardives osseuses.

1926. — Dans celle de Lachapèle, il y a treize cas de radionécroses tardives du maxillaire après traitement de cancers buccaux par l'association simultanée de radiumpuncture et application d'un appareil radifère moulé en surface.

1927. — Dufieux consacre sa thèse à l'étude des radionécroses tardives du maxillaire inférieur, au rôle du système dentaire dans leur déterminisme et à leur prophylaxie par le stomatologiste.

Sébileau apporte à la Société Nationale de Chirurgie une très belle observation de radionécrose tardive du maxillaire inférieur.

D.-B. Phemister rapporte deux observations de radionécroses tardives de l'humérus sans séquestration et avec régénération de l'os nécrosé et un cas de radionécrose tardive du sternum vérifié uniquement par un examen histologique après autopsie. Par une série

d'expériences il démontre: a) que l'os ne se séquestre que s'il est infecté (ce qui est presque toujours le cas); b) que l'os nécrosé se régénère s'il continue à conserver sa fonction normale, c'est-à-dire s'il continue à subir les pressions qu'il supportait normalement; c) que, dans le cas contraire, l'os nécrosé se résorbe peu à peu.

1932. — Philipp observe une fracture spontanée de l'extrémité supérieure du fémur à la suite d'irradiations d'un cancer pelvien.

Ruppe et Lebourg étudient les thorio-nécroses tardives des maxillaires, survenues à la suite d'injections de masothorium pour rhumatisme, et même de thorium X.

Schiefbaumer présente deux cas de fracture pathologique du col du fémur, deux ans après traitement radiothérapique et radiumthérapique d'un cancer du col utérin inopérable.

1934. — G. Milian présente à la Société Française de Dermatologie un cas de radionécrose du frontal, survenue cinq mois après radiothérapie, compliquée d'hémiplégie amenant la mort du malade.

1935. — Lehmann observe une décalcification très poussée du sacrum après radiothérapie.

1936. — Dechaume attire l'attention sur deux cas de nécroses du maxillaire, qu'il rattache à des injections de thorium X deux ans auparavant.

Weissebach, Dechaume et Temime publient un cas de nécrose du maxillaire chez un diabétique qui avait reçu des injections de thorium X treize ans auparavant.

1937. — A la Journée Internationale du Rhumatisme (Paris), M. Dechaume, J.-A. Lièvre et R.-J. Weissebach, rapportent respectivement plusieurs cas de radionécroses tardives du maxillaire à la suite d'injections de corps radioactifs. (Thorium X et mésothorium).

1939. — Bade, Heinz, Kuntscher, Gérard, étudient expérimentalement l'action des rayons X sur les os. Ils ne parviennent pas à créer de fracture spontanée, même avec de très hautes doses, mais, dans tous les cas, l'examen histologique montre de sévères lésions cellulaires.

1939. — J.-H. del Regato étudie les lésions dentaires postradiothérapiques et préconise l'extraction préventive des chicots.

1941. — Lamarque rapporte les observations de deux cas d'ostéoradionécrose: l'une intéressant les deux tibias, l'autre le maxillaire inférieur.

1942. — L. Leroux présente à la Société de Laryngologie des Hôpitaux de Paris un malade atteint de radionécrose du maxillaire inférieur, irradié en mai 1938 par de fortes doses de rayons X, pour abcès jugal. Il avait reçu 35 séances à raison de deux par jour, de 220 r chacune. Le maxillaire s'est spontanément éliminé au bout de un an et demi de suppuration.

IV. — RADIONÉCROSE TARDIVE DES CARTILAGES DU LARYNX

1921. — Schmidt rapporte la première observation de nécrose laryngée post-radiothérapique. Un de ses malades fait une nécrose de l'épiglotte et d'une corde vocale sept ans après des irradiations pour sycosis de la barbe. Le malade se cachectise et meurt après avoir subi une gastrostomie. L'autopsie a montré une nécrose de tout le larynx.

Wetzel traite une adénopathie cervicale tuberculeuse fistulisée au-dessus du cartilage thyroïde par trois séries d'irradiations en neuf mois, réparties en trois champs. Le champ droit a reçu 2,75 Hed, le gauche 3,75 Hed et le champ antérieur 4 Hed, cette dernière dose déterminant une radiodermite sévère. Quatre mois après le malade meurt d'une bronchopneumonie consécutive à une trachéotomie pratiquée d'urgence. : A la nécropsie on trouve une vaste ulcération des cordes vocales et des bandes ventriculaires.

Marschik traite par les rayons X un lymphome du cou. Trois ans après survient de l'enrouement et une ulcération laryngée qui guérit par la trachéotomie. Un autre de ses malades, irradié pour chéloïde du cou, quatre mois après, expulse des cartilages nécrosés et meurt au bout d'un an de souffrances. Marschik pense que ces lésions sont d'abord cartilagineuses par périchondrite et que l'ulcération de la muqueuse est secondaire à la formation du séquestre.

1922. — Feuchtinger et Chaoul rapportent des cas de compression trachéale par infiltration des téguments du cou à la suite de radiothérapie pour des affections variées de la région cervicale. Jungling et Hofmeister rapportent trois observations de radionécroses tardives laryngées se terminant par la mort; ils concluent que tout cancer opérable du larynx doit être opéré en raison du danger de la méthode.

Schmiegelow, à la Société Danoise de Laryngologie, présente un opéré du cancer du larynx, irradié par la suite, qui avait fait, un an après, une ulcération laryngée spontanément guérie.

1923. — Mulhmann et Meyer rapportent l'observation

d'un malade mort d'œdème de la glotte un mois après irradiation pour sycosis. Les auteurs incriminent le cumul des petites doses, la nécropsie ayant montré la nécrose des cartilages laryngés. Le malade avait reçu huit unités H en huit mois.

Coutard et Hautand rapportent deux cas de chondro-radionécrose deux mois après irradiation d'un néo du larynx.

1924. — Van Rossem fait un travail d'ensemble sur la question.

1926. — Lachapèle rapporte dans sa thèse un cas de radionécrose tardive des cartilages du larynx avec issue fatale par hémorragie après élimination de cartilages et des premiers anneaux de la trachée.

Étude clinique des Radionécroses tardives

I. — CIRCONSTANCES D'APPARITION

La radionécrose, comme nous le verrons plus loin, apparaît toujours lorsque l'énergie radiante absorbée a été forte: soit que la dose administrée, et mesurée physiquement est elle-même importante, soit que les phénomènes d'absorption et de diffusion se trouvent modifiés dans le sens de l'augmentation, par suite de la constitution des éléments biologiques frappés par les rayons. C'est donc là un point que nous admettons pour l'instant. Mais, cependant, l'énergie administrée est inférieure à celle capable de produire une radiolésion immédiate, sans cela c'est ce type de lésion qui apparaît aussitôt.

De grosses difficultés se présentent lorsqu'on veut établir une classification des différents types de radionécroses. Elle dépend essentiellement des tissus ou de l'organe sur lequel elle se développe, ce qui nécessite une étude clinique pour chaque cas particulier. Nous envisagerons donc successivement ceux qui sont le plus fréquemment rencontrés.

Toutefois, le Professeur Lamarque pense qu'on pourrait, en se basant sur l'évolution clinique, les diviser en deux types essentiels : *les radionécroses fermées et les radionécroses ouvertes*. Cette division permettrait ainsi de séparer les formes aseptiques des formes infectées. Les premières sont rares et évoluent presque toujours vers les formes ouvertes. L'une de nos observations (n° 6) rapporte un cas tout à fait net d'ostéoradionécrose fermée des deux tibias. Un autre cas d'ostéoradionécrose, d'abord fermé, du maxillaire qui devient ensuite ouverte, est rapporté dans l'observation n° 1.

Il ne faut pas perdre de vue que les radionécroses peuvent survenir dans la profondeur sans qu'aucun des tissus environnants, en particulier les tissus superficiels comme la peau, n'aient jamais manifesté une réaction quelconque (cas de notre observation n° 6). On peut également voir apparaître la radionécrose après cicatrisation cutanée ou muqueuse complète sans que les radiations n'aient laissé sur la peau une trace appréciable (cas de notre observation n° 1). Enfin, dans certains cas, notamment lorsqu'il s'agit de vastes ulcérations cutanées traitées par les rayons X, la radionécrose peut se déclencher avant que la cicatrisation n'ait été obtenue, et avant même que la tumeur ne se trouve complètement stérilisée. Une pareille éventualité doit exister certainement avec plus de fréquence qu'on ne le pense généralement ; la persistance de l'ulcération d'une part, l'absence de biopsies itératives d'autre part, font conclure le plus souvent à une radiorésistance de la tumeur, alors que la radiolésion s'est substituée tout simplement à la lésion maligne. Cette catégorie mériterait donc une étude plus détaillée, mais, à cause des diffi-

cultés qu'elle présente, nous ne l'envisagerons pas ici.

Certains auteurs, comme Lachapèle, ont décrit comme suit des *états pré-radionécrotiques*: la peau est amincie, décolorée, les poils sont rares ou absents; il peut y avoir des taches pigmentées ou achromiques, des téléangiectasies, le plus souvent discrètes. Les plans sous-jacents sont infiltrés. Cette induration est ligneuse et fait corps avec la peau. D'autres fois, et le plus fréquemment, il n'y a qu'un œdème induré chronique (Regaud), sans autre modification de l'aspect de la région. Mais, dans tous les cas, la radionécrose tardive vient toujours sur une zone de dystrophie cutanée chronique latente décelée par l'examen histologique alors que les symptômes cliniques font défaut.

Cet état pré-radionécrotique serait, d'après Lachapèle, presque toujours suivi de radionécrose tardive. De fait, il précède souvent la radionécrose tardive (cas de notre observation n° 2), mais il peut exister sans laisser apparaître ce type de lésion; et, dans d'autres cas, la radionécrose apparaît sans lésions préalables visibles (observations n°s 1 et 6).

II. — DÉBUT

Qu'elle soit précédée ou non d'état pré-radionécrotique, *la radionécrose tardive débute toujours brusquement*, son apparition subite est un de ses principaux caractères. Ce début spontané n'a quelquefois aucune cause apparente, mais le plus souvent, il est provoqué par un accident banal. Il est rare que la cause détermi-

nante ait échappé à l'attention du malade. Celui-ci accuse tel ou tel fait précis auquel il rattache l'apparition de la lésion qu'il présente soudain. Ces accidents se produisent en moyenne entre deux mois et deux ans après le traitement, mais peuvent être beaucoup plus tardifs. Freund Léopold (1931) signale un cas de radionécrose de la région lombaire, survenue 36 ans après irradiation d'un nævus. Nous en rapportons un cas survenu seize ans après le traitement (observation n° 2).

III. — ASPECTS ET LOCALISATIONS

Les manifestations cliniques sont différentes suivant la localisation de la lésion. Celle-ci peut siéger à la peau, aux muqueuses, aux plans sous-jacents, aux os, aux cartilages, aux organes profonds (intestins).

Examinons ces divers cas :

1° — *Radionécrose tardive des téguments*

Sur la peau, elle apparaît soit sur la cicatrice de la tumeur, soit en un point quelconque du champ d'irradiation. Elle débute en général par une petite phlyctène qui crève et laisse sous elle une plaie ; cette plaie s'élargit, suit une marche plus ou moins rapide et se développe en même temps vers la profondeur. Bientôt l'ulcération est limitée, les bords sont réguliers, découpés, car la frontière entre le mort et le vif n'est pas nette, comme dans les autres nécroses. On aperçoit à la péri-

phérie de petits filaments conjonctifs témoins de la véritable microdissection des éléments sains par la nécrose.

Le fond est jaunâtre, recouvert de débris sphacelés. L'odeur est nauséabonde. Le pourtour et la base sont indurés. Ces ulcérations se creusent et s'étendent rapidement dans l'hypoderme puis s'arrêtent, restent indéfiniment au même stade et n'offrent que très peu de tendance à la guérison.

Fait très important, *ces ulcérations ne saignent pas*, ce qui permet souvent de les distinguer d'une récidue néoplasique. *La douleur est la règle.*

Dans les radionécroses tardives de la langue, qui sont parmi les plus fréquentes, il faut signaler l'existence de petits pertuis souvent assez profonds, accompagnés de glossite, de difficulté de la parole, de la mastication et de la déglutition. L'haleine du sujet est fétide, la salivation abondante.

Une *infection secondaire* vient presque toujours aggraver les désordres déjà existants. Et cela, d'autant plus facilement que les tissus qui entourent la nécrose, irradiés eux-mêmes, se défendent très mal (Brocq) et que les tissus nécrosés constituent un excellent milieu de culture (Lamarque). Ce phénomène est plus net dans les régions particulièrement septiques, comme la bouche et le vagin.

Tels sont les aspects des radionécroses tardives cutanées, des radionécroses buccales (lèvres, gencives, voile du palais, langue), des radionécroses du vagin, du col utérin, pour ne citer que les plus fréquents.

Suivant le siège de la lésion, on observera des *troubles surajoutés*: de la dysphagie dans la lésion du voile, des

troubles de la parole dans la lésion de la langue et dans celle du voile, de la dysphonie et de la dysphagie dans celle du larynx, du trismus dans les lésions endobuccales, etc...

A ces troubles fonctionnels et à ces phénomènes locaux s'ajoutent des phénomènes de voisinage et des phénomènes généraux.

Tout d'abord de l'*œdème*: tout le pourtour de la zone ulcérée est induré; des ganglions ne tardent pas à apparaître lorsque la plaie est infectée, ce qui est en particulier le cas pour les radionécroses de la langue et du maxillaire. L'*adénopathie* s'installe rapidement; elle est volumineuse, multiple, douloureuse et a tous les caractères de l'adénopathie inflammatoire; elle n'est pas indurée, comme l'adénopathie néoplasique et se différencie d'ailleurs de cette dernière par son *apparition brusque*: quelques jours à peine, tandis que l'adénopathie concrète s'installe beaucoup plus lentement, elle est dure et rarement douloureuse d'emblée (Lamarque). La suppuration ganglionnaire est rare, nous ne l'avons jamais observée.

En même temps s'installe la *fièvre*, dont l'intensité varie suivant l'importance de l'agent infectieux; elle oscille autour de 39° et l'*état général est presque toujours affecté*.

2° Radionécrose tardive de l'intestin

Elles sont très rares. Nous n'en avons personnellement jamais observées. Leur observation est moins nette et plus difficile que celle des lésions tardives tégumentaires, d'ailleurs celles-ci peuvent ou non les accom-

pagner. Leurs manifestations sont très diverses. Leur cause se rattache à l'emploi de fortes doses de radiations très pénétrantes.

L'Ecole allemande en rapporte le plus grand nombre de cas et ils sont pour la plupart consécutif à l'administration de doses massives (Seitz et Wintz).

Le plus souvent, la nécrose se traduit cliniquement par une perforation (Schwarz). Dans certains cas elle réalise un tableau d'obstruction sans doute par sténose. Ce sont toujours des lésions graves qui nécessitent l'opération dans le plus bref délai. Enfin, elles peuvent créer des fistules à topographie diverse, suivant leur lieu d'élection (Von Franque).

Un certain nombre de ces accidents proviennent d'une faute de technique et sont inévitables. D'autres sont des risques à courir quand le traitement d'un néoplasme grave exige une irradiation poussée jusqu'à l'extrême limite de tolérance du tissu sain (Lachapèle).

3° Radionécrose tardive des os profondément situés

Les lésions tardives des os sont susceptibles de rester *latentes* indéfiniment et de fait le restent dans les pièces osseuses situées profondément. Mais, dans bien des cas, cependant elles se manifestent par des fractures spontanées.

Citons les fractures spontanées de l'extrémité supérieure du fémur, observées après irradiations massives pour cancer utérin par Philipp (1932), Schiefbaumer (1933), Lehmann (1935); les fractures du tibia observées par Lamarque (1941).

Ces lésions profondes peuvent ne pas s'infecter ; dans ce cas il peut ne pas se produire de séquestres importants et la radiographie ne montre alors que de la déminéralisation progressive et de l'atrophie de l'os.

4° Radionécrose tardive des os superficiels

Au contraire, dans le cas des os superficiels, il suffit qu'une plaie minime des téguments mette le tissu osseux en contact avec le milieu extérieur septique pour déclencher le processus nécrotique. C'est pourquoi les radionécroses tardives des os superficiels s'accompagnent toujours de la nécrose des parties molles sus-jacentes. Etant donné la fréquence des cancers buccaux et la septicité du milieu, les radionécroses au niveau des maxillaires sont les plus fréquentes. Ce sont elles que nous prendrons comme type de description.

Le déclenchement des accidents relève le plus souvent de causes occasionnelles, sur lesquelles nous reviendrons d'ailleurs, et parmi celles-ci l'*avulsion dentaire* est la plus fréquemment rencontrée (observations 3 et 4). Dans ce cas, on est surpris de ne pas observer la cicatrisation dans les délais normaux ; les alvéoles demeurent béantes et laissent sourdre un pus fétide. Une longue période de suppuration chronique s'installe, entrecoupée de poussées inflammatoires. Dans d'autres cas, sans cause clinique appréciable, des symptômes d'allure aiguë ouvrent la scène : brusque tuméfaction de la région atteinte, douleur vive exacerbée, température élevée, trismus quelquefois invincible (observation n° 4). Les tissus mous sphacelés s'éliminent et rapidement on se trouve en face d'une vaste ulcération dont le fond est

tapissé d'un enduit blanc jaunâtre masquant l'os dénudé. De l'œdème de la joue apparaît et la région sous-maxillaire se tuméfie. On note toujours l'apparition rapide d'adénopathie importante, un mauvais état général.

L'examen radiographique, pratiqué en série à quelques semaines d'intervalle, permet de suivre l'évolution des lésions osseuses et d'assister à la formation et à l'élimination progressive des séquestres. On voit nettement l'os mort se détacher de l'os encore intact et, dès le début, on peut se rendre compte de l'étendue de la lésion osseuse.

L'examen bactériologique du pus montre qu'il s'agit, dans la majorité des cas, d'une infection fuso-spirillaire avec de nombreux microbes associés et en particulier le *stéptocoque*.

Au bout d'un temps variable, mais en général assez long, les caractères de l'os nécrosés se précisent. On l'atteint soit par voie endobuccale, soit par voie externe, suivant que la nécrose est à point de départ cutané ou muqueux. Dans tous les cas, il est éburné, non friable; sa percussion au stylet rend un son clair et parfois on arrive à mobiliser légèrement un fragment plus ou moins important.

A plusieurs mois d'intervalle, des fragments osseux deviennent ainsi successivement mobilisables et peuvent se présenter en petits fragments détachés à la surface atteinte, douleur vive, exacérée, température élevée, de la gencive ou bien s'éliminer sous forme d'un gros bloc osseux, comme dans les cas de nos observations n^{os} 2 et 4. Ce n'est que lorsque toutes les parties nécrosées se seront détachées, soit spontanément, soit après interventions prudentes, que l'on pourra observer l'évolution vers la guérison.

Cette évolution dépend, en outre, de l'étendue de la nécrose superficielle et de l'importance de l'infection. Dans l'éventualité la plus favorable, la nécrose des parties molles est peu étendue; elle se réduit à un simple trajet fistuleux; dans ce cas, l'élimination des séquestres met fin à la suppuration et les lésions entrent en voie de cicatrisation. Dans les cas les plus graves, la nécrose s'étend et dissèque les tissus de proche en proche; des séquestres plus ou moins volumineux s'éliminent avec lenteur, laissant derrière eux d'importantes mutilation (observation n° 4). L'infection devient permanente. Le malade va vers la cachexie et quelquefois rapidement à la mort. Pour éviter cette dernière éventualité on peut être amené à extirper chirurgicalement, mais avec la plus grande douceur, le séquestre qui entretient l'infection.

On pourrait observer des lésions du même genre au niveau du frontal ou du maxillaire supérieur, à la suite d'irradiations réitérées pour cancers de la face.

5°. — *Radionécrose tardive des cartilages*

Les radionécroses tardives des cartilages s'observent après radiothérapie des cancers du larynx. Elles sont toujours *très graves*. Leur diagnostic est difficile, bien qu'elles aient tous les caractères décrits à propos des ostéoradionécroses: début brusque, douleur vive et adénopathie. Elles exigent souvent une trachéotomie d'urgence, bien qu'elles puissent évoluer avec ou sans œdème. L'infection aggrave toujours les lésions et conduit presque inmanquablement à la bronchopneumonie. En règle générale, ces lésions sont fatales.

IV. — ÉVOLUTION DE LA RADIONÉCROSE TARDIVE

1°. — *Radionécrose tardive des téguments*

Elles sont caractérisées par l'extrême lenteur de leur évolution. Les tissus sphacelés ne s'éliminent que très lentement, car il y a peu d'histolyse. L'infection qui existe toujours retarde la cicatrisation. Celle-ci se fait cependant le plus souvent et laisse après elle une peau blanche nacrée, atrophique, adhérente aux plans profonds.

2° *Nécrose tardive de l'intestin*

Comme dans toute nécrose intestinale, le devenir des radionécroses tardives de l'intestin dépend de la rapidité de l'intervention, de l'étendue de la nécrose, et des suites opératoires. Il s'agit de lésion d'une gravité extrême, mais nos connaissances sur ce type de localisations ne sont pas encore assez avancées pour que l'on puisse, à l'heure actuelle, développer suffisamment leur tableau clinique et porter un pronostic.

3° *Ostéoradionécroses*

a) *Fracture spontanée des os longs :*

Ces fractures pathologiques peuvent se consolider, mais avec une extrême lenteur. Cependant, P.-B. Phemister, à la suite de ses recherches sur la nécrose des os par le radium, arrive aux conclusions suivantes : la

portion d'os nécrosé par le radium ne se séquestre pas mais se régénère, à condition qu'elle demeure à l'abri de l'infection et que le segment du membre auquel elle appartient ait conservé son fonctionnement physiologique. Il rapporte deux observations cliniques de régénération de l'humérus après radionécrose chez des femmes de 35 et 46 ans. Nous rapportons ici le cas de fractures spontanées des deux tibias, qui se caractérisent par l'extrême lenteur dans la consolidation.

b) *Nécrose infectée des os superficiels :*

Ce sont les plus nombreuses et elles sont toujours graves car l'os nécrosé entretient la suppuration. Il se forme des fistules ouvertes, soit à l'extérieur, soit à l'intérieur d'une cavité : par exemple la bouche, s'il s'agit de la nécrose du maxillaire.

Dans ce cas particulier, le trajet fistuleux ne tarde pas à s'élargir et le tout devient rapidement une vaste ulcération très douloureuse ; la séquestration se produit lentement et l'élimination du séquestre est encore plus lente. On peut la faciliter en essayant de le mobiliser. Quand la nécrose est peu étendue, la guérison suit l'élimination du séquestre. Si la nécrose est étendue, la suppuration s'éternise, l'état général devient mauvais ; l'infection chronique peut conduire à la cachexie et quelquefois à la mort.

4°. — *Chondroradionécroses*

Les nécroses laryngées sont toujours très graves. Il apparaît brusquement un œdème du larynx et on ne

parvient à sauver momentanément le malade que par la trachéotomie qui, dans la plupart des cas, active et étend les phénomènes de chondronécrose.

Les malades succombent finalement à une broncho-pneumonie, après une période de souffrances plus ou moins longue (Smidt, Werzel, Jungling, Hofmeister).

Étiologie

La radionécrose tardive s'oppose en tous points à la radionécrose primitive. Cette dernière reconnaît en général une cause unique: le surdosage. Il constitue presque toujours une faute de technique et, par suite, peut être prévu et évité. Au contraire, la radionécrose tardive est la résultante d'un ensemble de causes qui s'ajoutent et se combinent entre elles; elle n'est pas forcément la conséquence d'une erreur thérapeutique; elle est souvent imprévisible. Ses causes sont d'ordre technique et d'ordre biologique.

I. — CONDITIONS DE TECHNIQUE QUI PRÉDISPOSENT A LA RADIONÉCROSE TARDIVE

« Le radiothérapeute qui traite une tumeur maligne travaille dans l'intervalle de deux seuils: celui de lésions graves de la peau et des tissus généraux qu'on ne doit pas atteindre, celui de la destruction des cellules souches du néoplasme qu'on doit dépasser dans toute l'étendue de la zone infestée et pour toutes les cellules ». (Regaud).

En général, la sensibilité des tissus tumoraux aux rayons X et gamma est supérieure à celle des tissus normaux. C'est une condition de l'efficacité des rayons. Mais, toujours d'après Regaud, il faut savoir qu'en même temps que la radioimmunisation des tissus cancéreux, s'installe la radiosensibilité des tissus généraux. Ce sont deux phénomènes liés l'un à l'autre, ils sont constants et ils aboutissent en définitive au rétrécissement puis à la disparition et enfin à l'inversion de l'écart thérapeutique des radiosensibilités. C'est ce qu'une bonne technique doit éviter, sinon on court le risque de produire des radiolésions primitives ou tardives. Ainsi devons-nous considérer dans l'étude des facteurs étiologiques non seulement la quantité de radiations absorbées, mais encore la qualité du rayonnement et le mode d'administration dans le temps.

1° — *Influence de la dose*

Puisqu'il n'y a pas de radionécrose immédiate, on ne saurait parler évidemment d'excès de dose proprement dite. Ce terme ne peut être employé que lorsque le seuil de tolérance des tissus sains que l'on veut respecter est dépassé. Nous savons qu'en radiothérapie du cancer c'est ce seuil de tolérance qui se manifeste cliniquement par la radioépidermite et qui est recherché pour donner le maximum de dose. Or, parmi tous les malades qui ont reçu des irradiations atteignant ce degré dans l'effet, ce n'est que très exceptionnellement qu'on voit apparaître des radionécroses; on ne saurait donc parler de surdosage, tant que l'on considère la dose mesurée à la peau en facteur de la dose érythème.

Mais, ce qu'il faut reconnaître cependant, c'est que la

radionécrose n'apparaît généralement que sur des tissus irradiés qui ont reçu des doses importantes de rayons. Donc, s'il ne faut pas retenir le surdosage, il faut convenir qu'il y a eu administration d'une dose forte.

Mais il se peut, alors qu'il n'y a pas eu excès de dose à la peau, qu'il existe, suivant les régions irradiées, une mauvaise répartition de la dose en profondeur; si, par exemple, on a utilisé des champs trop larges, on sait bien que l'énergie absorbée à un centimètre en profondeur est supérieure à l'énergie absorbée exactement en surface par suite du rayonnement diffusé. Il peut donc se produire un surdosage à quelques millimètres en profondeur qui entraîne des effets que l'on n'observe pas en surface. Enfin, il peut se faire, et c'est le cas le plus général, que des tissus, comme le tissu osseux, ou les cartilages plus ou moins calcifiés, absorbent une plus grande quantité d'énergie qui réapparaît en profondeur sous forme de rayonnement diffusé mou, ce dernier étant absorbé presque sur place, tout se passant comme si la dose administrée en profondeur était par elle-même plus importante.

Nous reviendrons plus tard sur ce point.

Ces restrictions étant apportées sur le sens qu'on doit donner au terme excès de dose, que nous conservons pour faciliter notre exposé, examinons qu'elles sont les conditions de technique qui réalisent en clinique le plus facilement l'administration des fortes doses responsables de la radionécrose tardive.

a) *Excès de dose*
par répétition des irradiations:

C'est un facteur souvent invoqué par les auteurs. En parcourant la littérature médicale, nous avons trouvé un grand nombre de cas reconnaissant cette origine: entre autres, ceux rapportés par Béclère, Perthes, Pétersen, Iselin, Gasmann, Lachapèle, Chaumet, K. Scott, Molesworth. Cette répétition est souvent imposée, il est vrai, par l'insuffisance des irradiations antérieures. Les tissus cumulent les doses reçues et en même temps la tumeur devient de plus en plus radiorésistance. Pour obtenir un effet on a alors tendance à appliquer des doses plus fortes et la limite de tolérance des tissus sains est bien vite atteinte. Nous disons atteinte et non dépassée, car, alors, nous aurions une nécrose aiguë d'emblée.

b) *Excès de dose*
par multiplication des champs:

C'est la méthode des *feux croisés*, en effet, que Smidt, Wetzel, Jungling ont incriminée dans les chondroradionécroses tardives du larynx. Lachapèle note que sur 26 radionécroses tardives 12 radionécroses tardives de la cavité buccales sont dues à l'association radiumpuncture intratumorale et appareil de surface appliqués simultanément. En dehors de l'inconvénient d'accumuler les rayonnements secondaires, cette méthode superpose les champs et augmente ainsi la dose de radiations reçue par les tissus généraux interposés.

Il ne faut pas perdre de vue que la méthode des feux croisés a pour but d'augmenter la dose absorbée en pro-

fondeur en respectant la peau au niveau de chaque porte d'entrée. Dans certains cas, l'accumulation de l'énergie ainsi absorbée au point d'entrecroisement des faisceaux peut dépasser largement la dose de tolérance de certains tissus et entraîner des radionécroses dont l'apparition est plus ou moins tardive. Cet accident peut se rencontrer dans les irradiations abdominales (radionécrose de l'intestin); mais on le trouve le plus souvent au niveau du larynx lorsqu'on emploie plus de deux champs qui se croisent sur le squelette cartilagineux.

c) *Excès de dose*

par effet du rayonnement secondaire:

Dans la curiepuncture, par exemple, les tissus reçoivent non seulement les rayons directement émis par le foyer radioactif, mais aussi des rayons beaucoup plus mous, beaucoup plus absorbables, émis par le platine des aiguilles et par les tissus irradiés eux-mêmes. Ce rayonnement est absorbé sur place.

L'os qui absorbe davantage de rayons par suite du poids atomique élevé de ses constituants, émet un rayonnement diffusé et photoélectrique plus important, ce qui augmente les effets à son niveau. C'est pour cela que Regaud a écrit que « l'os se brûle lui-même ».

Le rayonnement secondaire explique encore la fréquence des radionécroses tardives *au centre des grands champs*. L'effet nocif du rayonnement diffusé est encore accru dans ce cas par la moins bonne irrigation sanguine au centre des territoires irradiés. Nous verrons, en étudiant le mécanisme de la radionécrose tardive, l'importance de ce dernier facteur. Il importe donc d'employer le *champ minimum nécessaire*.

2° — Influence du facteur λ

Les radiations les plus absorbables, donc *celles de plus grande longueur d'onde*, sont responsables des dommages cellulaires qui se traduisent plus tard par une radionécrose *superficielle*. Les rayons X, tout aussi bien que les rayons mal filtrés du radium, produisent ces accidents.

Les radiations *plus pénétrantes* provoquent la radionécrose *en profondeur*; ainsi, l'ostéoradionécrose tardive survient le plus souvent après l'emploi des rayons durs.

L'expérience des chiens de Regaud avait montré, dès 1913, les effets de nécrose des rayons X. Regaud irradiait la région scrotale du chien jusqu'à l'épilation; il employait 14 unités H sous 2 mm. Al. Cinq semaines après, nouvelle irradiation de 14 unités H sous 2 mm. Al. Deux mois plus tard, la peau paraissant saine, une incision pour enlever le testicule détermine une ulcération nécrosante de tout le scrotum. Mêmes accidents sur deux autres chiens dans les mêmes conditions d'expérience. Par contre, sur deux béliers, la même dose, filtrée par 3 mm. Al., permet de pratiquer la castration sans aucun accident nécrotique tardif. Cette expérience fut intéressante à son heure, mais elle serait encore plus convaincante si on avait opéré uniquement soit sur des chiens, soit sur des béliers, et si les méthodes d'irradiation étaient connues.

En 1936, Kaye Scott indiquait que de fortes doses de rayons déterminaient d'emblée une radionécrose aiguë, mais que les radionécroses tardives proviendraient d'un « superdosage » de rayons β , ce qui revient à dire, d'une mauvaise filtration.

Mac Coy (1934) nous apprend que le minimum de filtration pour un épithélioma superficiel paraît être 0,5 mm. Pt. Si le néoplasme a envahi les tissus sous-jacents et les os, il faut augmenter la filtration et atteindre 1 mm. Pt, si l'on pense qu'on aura à refaire un autre traitement. En 1926, Lachapèle était arrivé aux mêmes conclusions.

La question du facteur λ est beaucoup trop complexe pour être envisagée dans ce travail. Elle est d'ailleurs loin d'être élucidée et constitue un des problèmes les plus discutés de la roentgenthérapie. Il y a quelques années encore, beaucoup d'auteurs croyaient à la spécificité de la longueur d'onde; aujourd'hui, on sait que si elle existe, elle est bien faible et que c'est l'énergie absorbée qui compte dans l'effet biologique. Les rayons pénétrants, comme leur nom l'indique, augmentent le taux de transmission en profondeur, et, à une certaine distance au-dessous de la superficie, on a une certaine dose absorbée; celle-ci se trouve transformée en rayonnement secondaire plus mou qui est absorbé sur place. Il ne s'agit donc pas de qualité biologique particulière des rayons X mous et des rayons β , mais de leur plus grande facilité d'absorption.

De même, si le faisceau primaire est constitué par des rayons mous, ce sont les premières couches superficielles qui absorbent l'énergie et, de ce fait, la dose réellement absorbée est nettement supérieure en surface pour les rayons mous qu'une même dose de rayons X durs; bien entendu, les doses administrées étant mesurées dans l'air.

Disons, enfin, que dans les cas de nécroses tardives produites à la suite de radiothérapie interne par des

injections de mésothorium X, c'est le rayonnement α qui paraît conditionner la nécrose.

3° — *Influence du facteur temps*
(fractionnement et débit)

Depuis les travaux de Kronig et Freidrieck, en 1915, on sait qu'une dose déterminée de radiations est mieux tolérée par les tissus humains si elle est administrée par fractions échelonnées sur une longue période de temps que si elle est donnée en une seule dose massive. Des phénomènes analogues se rencontrent dans la genèse des radionécroses tardives.

La première observation qui fait état du facteur temps est, à notre connaissance, celle que Chaumet publiait en 1934. Il s'agissait d'une jeune fille qui avait reçu, pour tuberculose des genoux, une dose totale de 6.775 r sur chaque genou en deux ans. L'auteur critique le rythme adopté pour le traitement. Cette malade avait reçu pendant la

1^{re} série d'irradiations : 2.173 r en 6 mois : 7 séances.

3 mois de repos.

2^e série d'irradiations : 2.100 r en 5 mois : 5 séances.

1 mois de repos.

3^e série d'irradiations : 800 r en 3 mois : 3 séances.

3 mois de repos.

4^e série d'irradiations : 400 r. en 4 mois : 4 séances.

Cette répétition de séances, à raison de une par mois pendant deux ans, avec seulement deux périodes de trois mois et une de un mois, est un rythme défectueux, d'après l'auteur.

Béclère, en 1937, présente deux malades ayant reçu chacune la même dose cutanée dans les mêmes condi-

tions techniques, mais l'une en vingt-cinq jours et l'autre en quarante-six jours. La première fait ultérieurement une radionécrose tardive cutanée grave. Il en déduit l'importance de la dose quotidienne et de l'étalement des doses.

Regaud et Ferroux ont constaté que la dose, seuil des radionécroses, s'élève au fur et à mesure que, s'éloignant de la dose massive, on étale la distribution des rayons X sur un temps plus long.

L'auteur américain Schmitz a essayé de fournir l'explication suivante: Dans les intervalles qui séparent les irradiations les tissus « récupèrent ». Les tissus normaux se restaurent plus vite que les tissus cancéreux puisque les tumeurs régressent après des doses fractionnées, sans qu'il y ait de lésions permanentes de la peau. L'accumulation des radiations sur la cellule se produit lorsque le facteur « restauration » n'a pas le temps de jouer. C'est ce qui se passe lorsque les modifications cellulaires résultant de la première fraction de radiations sont encore présentes quand la seconde fraction de radiation est appliquée. Se rapportant aux travaux de Quimby, on peut dire que dans les douze premières heures, la restauration est rapide. Ensuite, la restauration cellulaire devient de plus en plus lente quand le nombre de doses fractionnées et les intervalles augmentent. Cela est dû au fait que la première dose est appliquée sur un tissu normal, tandis que les suivantes seront appliquées sur un terrain ayant déjà subi un certain dommage.

En connaissance de ces faits, ne peut-on pas faire un rapprochement et penser que, si, par ignorance, nous plaçons la peau saine dans les mêmes conditions que la

tumeur précédente, c'est-à-dire, si, dans le rythme de nos irradiations successives, nous ne respectons pas le rythme de la « restauration cellulaire », alors nous verrons se produire des lésions post-radiothérapiques.

Si le rythme irradiation est plus rapide que le rythme restauration, nous aurons des lésions cutanées immédiates. Si la différence est minime, la réaction aux irradiations ne va pas jusqu'à la lésion manifeste, mais les modifications cellulaires n'en demeurent pas moins réelles. Et ne voilà-t-il pas la radionécrose tardive réalisée en puissance? Sa manifestation clinique est à la merci de facteurs déclanchants, les plus inattendus peut-être.

De toute façon, l'étude des phénomènes de restauration n'est pas encore assez poussée pour que l'on puisse développer avec avantage cette question du facteur temps dans les radionécroses tardives.

II. — CAUSES DÉTERMINANTES

Il est à remarquer que la radionécrose tardive se produit toujours à la suite d'un facteur déterminant bien précis; quelquefois, une action minime suffit à la déclancher. Lachapèle consacre, dans sa thèse, une large place aux facteurs occasionnels et, dans une étude très détaillée, les classe en quatre catégories.

1° *Agents chimiques*

Les irritants en premier lieu, tels les vésicatoires, la teinture d'iode, le nitrate d'argent, le chloroforme,

2° Agents physiques

Bains, douches, coup de soleil, le froid, dans une de nos observations. les traitements physiothérapiques. Étendons-nous sur ces derniers; dans l'histoire clinique, rapportée par Chaumet, d'une jeune fille traitée par rayons X pour tuberculose des genoux, il indique que celle-ci reçut en tout 6.775 r, réparties en trois séries en deux ans. En 1932, c'est-à-dire neuf ans après, apparaît une radionécrose ulcérée de la face antérieure du genou, sans daison apparente. L'auteur voit la cause de cet accident (en dehors du rythme défectueux adopté qu'il critique) dans vingt séances de galvanisation précédant immédiatement la première irradiation, dans trente-six séances de diathermie en même temps que la deuxième série, et vingt séances en même temps que la dernière irradiation. L'auteur accuse les irritations au niveau des électrodes sur la face antérieure du genou, les champs d'irradiations étant latéraux externe et interne et toutes précautions prises pour éviter le chevauchement.

3° Agents mécaniques

Ils sont aussi nombreux qu'on peut les imaginer. Les chocs, les frottements, le grattage, etc... Les exemples abondent dans la littérature médicale. H.-H. Moran (1935) rapporte un cas de radionécrose tardive de la paroi abdominale, causée par la pression et la friction d'un corset mal ajusté.

Nous insistons particulièrement sur la grande importance du *traumatisme chirurgical*, sans parler de la simple injection hypodermique dans les tissus préala-

blement irradiés qui, bien des fois, a été le point de départ d'une nécrose tardive. Lachapèle, sur vingt-six cas de radionécrose tardive, en trouve neuf déclanchés par le bistouri. Le professeur Lamarque a observé l'issue fatale d'une intervention chirurgicale, pratiquée sur une radionécrose tardive des tissus mous, survenu après curiepuncture d'une tumeur de la langue (observation n° 5).

Les ostéoradionécroses tardives des maxillaires sont déclanchées le plus souvent par une *avulsion dentaire*. Sur huit cas, publiés par Dufieux, cinq reconnaissent cette origine.

Les expérimentations ne font que confirmer l'importance qu'occupe le traumatisme chirurgical dans le déclanchement de la radionécrose tardive. Regaud, en 1913, étudiant les effets des rayons X sur le testicule des chiens, voit la radionécrose ne se produire qu'à la suite de l'incision du scrotum pour castration, alors que des chiens ayant reçu les mêmes doses, dans les mêmes conditions, mais n'ayant pas été soumis à une intervention chirurgicale, restent indemnes de toute ulcération nécrotique. Les travaux plus récents (1927) des auteurs américains (R.-C. Weight, D.-B. Phémister, etc...) font état des mêmes constatations.

Kaye Scott nous apprend qu'il faut irradier avec prudence un territoire qui a subi une intervention lésant des vaisseaux.

La biopsie, elle-même, pourtant si utile au diagnostic, est parfois dangereuses; mais, compte tenu de l'extrême rareté des lésions tardives qu'elle provoque, il ne faut pas s'exagérer ses risques et on doit la pratiquer chaque fois qu'elle est nécessaire.

4° *Agents infectieux*

Brocq le premier a attiré l'attention sur l'importance de l'infection dans le mécanisme de la radionécrose tardive. Depuis, Regaud et Mutermilch (1922), Mc Coy (1934), K. Scott (1936), insistent sur la prépondérance de son rôle. Lachapèle, en 1926, rapporte trois radionécroses tardives, reconnaissant cette origine. Dufieux (1927) montre son importance encore accrue quand il s'agit d'une ostéonécrose des maxillaires si voisine du milieu buccal toujours infecté.

Plus récemment, Regaud et Lacassagne insistent sur ce fait que l'infection, survenant dans un tissu conjonctif dont les capacités de défense ont été gravement compromises par l'irradiation, est sûrement la cause déterminante de nombreuses radionécroses paraissant spontanées.

L'infection domine l'histoire clinique des radionécroses tardives. Si elle n'est pas seule à les déclancher, si le traumatisme occupe à côté d'elle une place importante, c'est elle qui étend la nécrose, l'aggrave. C'est contre elle qu'il faut lutter.

III. — CAUSES PRÉDISPOSANTES

Envisageons maintenant une catégorie de facteurs étiologiques moins importants, mais qui ont cependant une valeur réelle : les causes prédisposantes.

1° — *Prédisposition locale*

a) *Prédisposition anatomique:*

Certaines régions, par leur disposition anatomique, sont plus sensibles que d'autres à l'action des radiations. D'une façon générale, la radiosensibilité varie avec les régions, et certaines sont plus exposées à présenter ces accidents. La peau de la région mammaire et claviculaire, d'après Iselin, serait sujette aux nécroses tardives, à cause de sa faible vascularisation. D'une manière générale, tout ce qui est susceptible de modifier une répartition homogène du dosage dans la profondeur constitue une cause favorisant la radionécrose tardive. Ces conditions sont aggravées par une intervention chirurgicale antérieure et elles commandent la prudence dans les irradiations prophylactiques après ablation du sein.

Les plis cutanés, sujets aux irritations et aux macérations, tels que l'aisselle, les plis sous-mammaire, les plis abdominaux des sujets adipeux, sont autant de régions qui réagissent avec intensité aux radiations.

Les maxillaires sont mal protégés; une mince épaisseur de muqueuse voile le rebord alvéolaire interne d'un foyer radioactif intrabuccal. Si on ajoute à cela la fréquence des cancers buccaux, le rôle de la septicité du milieu, la facilité des petits traumatismes à ce niveau, on comprendra la fréquence relative de l'ostéoradionécrose des maxillaires.

Le maxillaire inférieur se trouve toujours très exposé par suite de sa situation presque superficielle, qu'il s'agisse d'irradiation par voie endobuccale (curiepun-

ture) ou d'irradiation par voie externe. De plus, on est souvent amené à irradier secondairement une adénopathie sous-maxillaire et l'os est encore pris dans le champ d'irradiation.

Les os de la face, le frontal en particulier, le tibia, les phalanges, de même que tous les os superficiels, sont les plus exposés à la nécrose.

b) *Prédisposition d'après la tumeur:*

R. Kaye Scott fait remarquer que les radionécroses tardives sont beaucoup plus fréquentes après irradiations des tumeurs du type ulcérant ou infiltrant qui creusent dans les tissus sains de leur hôte que dans les tumeurs du type végétant qui se superposent aux tissus normaux.

c) *Prédispositions acquises:*

Tous les auteurs insistent particulièrement sur les prédispositions acquises par des états pathologiques antérieurs. Ainsi, les varices sont mises en cause par Spéder, la clérose artérielle par Pétersen et Hellmann. Les cicatrices (chirurgicales ou non) par Iselin, Pétersen et Hellmann; les lésions tubercules par Pertles, la syphilis par R.-D. Wright, les lésions cutanées: lupus, eczéma, psoriasis par H. Schmitz. Elles paraissent toutes agir par les troubles circulatoires qu'elles déterminent.

2° — *Prédisposition d'ordre général*

Y a-t-il une idiosyncrasie individuelle? On ne saurait le dire. Schmitz prétend que certains états constitutionnels s'accompagneraient d'une augmentation de la radiosensibilité cellulaire. C'est un fait d'observation commune que les enfants sont plus sensibles que les adultes; la clarté du teint, l'adiposité, seraient des facteurs de plus grande sensibilité. Les perturbations endocriniennes, hyperthyroïdisme, état thymo-lymphatique, prédisposeraient aux accidents tardifs post-radiothérapiques. D'une manière générale, les scléreux, les arthritiques, les malades qui, pour une raison ou pour une autre, ont des échanges circulatoires gênés, présenteraient un terrain favorable à l'évolution d'une lésion nécrotique.

Il semblerait que ce n'est que par les modifications locales du terrain que se révèle la participation du facteur état général. Mais, si intéressantes que soient ces constatations, elles ont bien peu d'importance en regard des autres facteurs étiologiques.

Mécanisme de production de la Radionécrose tardive

Nous allons étudier maintenant le mécanisme de la radionécrose tardive. Il faut bien dire que l'intimité du phénomène est encore inconnue; théorie nerveuse, théorie vasculaire, tentèrent de l'expliquer, et nous verrons que chacune d'elles comporte ses enseignements et son intérêt. Elles traitent le problème au point de vue histologique, c'est-à-dire en se livrant à l'étude des modifications produites par les rayons X sur un tissu déterminé. Ne vaudrait-il pas mieux reconsidérer la question du point de vue biologique? Etudier les réactions physico-chimiques de la cellule vis-à-vis de la radiation? et, remontant de la cellule aux tissus constitués, ne pourrions-nous aboutir aux constatations histopathologiques en pleine connaissance des phénomènes cellulaires qui les conditionnent?

Les théories biologiques que nous exposerons en dernier lieu traduisent bien l'effort fait en ce sens. Mais les recherches radiobiologiques sont encore trop peu nombreuses pour élucider complètement le mode d'action des radiations sur la cellule.

C'est pourquoi, à la suite de l'étude du mécanisme histopathologique de la radionécrose tardive par

lésions nerveuses, vasculaires, conjonctives et osseuses, nous exposerons le mécanisme biologique probable de la radionécrose tardive.

I. — MÉCANISME HISTO-PATHOLOGIQUE DE LA RADIONÉCROSE TARDIVE

1° — *Théorie nerveuse* (Action des radiations sur les nerfs)

Le premier qui observa les radionécroses tardives, Oudin, en 1901, les attribuait à des altérations nerveuses. Cette façon de voir a été partagée par Mulhmann et Meyer (1913), Pétersen et Hellmann (1920), Sanders (1924). Depuis, cette hypothèse a été abandonnée. D'ailleurs, les études récentes de R. Glauner (1938) ne permettent pas de penser que les rayons X aient une influence bien marquée sur les nerfs ou sur les terminaisons nerveuses. Les paralysies ne se voient qu'après de très hautes doses, jamais appliquées en radiothérapie. Par contre, les centres neuro-végétatifs cérébraux et les ganglions sympathiques seraient très sensibles aux rayons X. Pour Suzuki, il y aurait une augmentation de la choline qui agirait sur le sympathique, soit par excitation, soit par inhibition.

(2° — *Théorie vasculaire*
(Action des radiations sur les vaisseaux)

Il est un fait acquis que les irradiations laissent les tissus irradiés en mauvaise posture pour se défendre et favorisent ainsi la radionécrose.

L'hypotrophie ou même l'atrophie totale d'une certaine masse de tissu serait la conséquence des modifications de la circulation artérielle de la région. Le débit circulatoire diminuerait par action des radiations sur le tissu vasculo-conjonctif. Les altérations du tissu vasculaire sont bien connues, en effet, et depuis longtemps la plupart des auteurs les avaient rendues responsables du phénomène de nécrose tardive. (Grasmann, Bélot, Leredde, Bécère, Wetterer, Pétersen et Hellmann).

Du point de vue histologique, dès 1899, Grasmann avait décrit les lésions vasculaires suivantes : prolifération des capillaires, vacuolisation du protoplasme cellulaire et gonflement des noyaux qui font saillie dans la lumière vasculaire ; épaissement de l'endartère dont les cellules parfois desquament, parfois prolifèrent, les deux processus aboutissant à l'oblitération du canal ; dissociation de la tunique musculo-élastique ; dégénérescence vacuolaire des fibres musculaires. Cette panvascularite constitue, d'après Grasmann, la lésion causale des ulcères roentgénéens : pathogénie non acceptable pour la radionécrose aiguë, mais pouvant expliquer la radionécrose tardive.

Depuis, des expériences furent conduites, tant en France qu'à l'étranger, pour préciser les relations entre

ces altérations vasculaires et les irradiations. Citons celles de Motojima, sur une langue de grenouille; de M^{me} Dobrovolskaia-Zavadsâaia, de Markl, sur les capillaires du lapin, qui arrivent tous aux mêmes conclusions que Siedangrotzky (1926). Celui-ci étudie l'effet sur la capacité des vasomotricité des vaisseaux d'un HED à la peau, à l'aide d'agents vasoconstricteurs et vasodilatateurs (adrénaline et huile de moutarde) et conclut de la façon suivante: « Après une augmentation de ces fonctions survient une diminution qui persiste plusieurs années; ceci peut servir à expliquer les modifications tardives non seulement à la peau, mais encore aux autres organes ». La diminution de la vaso-motricité provient de l'altération directe des éléments contractiles des parois capillaires: les cellules de Rouget. La diminution de perméabilité provient d'altérations de l'endothélium vasculaire.

Salotti et Adelechi, dans des expériences plus récentes (1932), observent une vaso-dilatation avec prolifération des capillaires. Les néocapillaires se développent à partir de petits boutons qui apparaissent sur le capillaire principal. Leurs expériences ne portant que sur vingt et un jours, ils n'ont pu observer la période de vasoconstriction consécutive. De plus, ayant étudié le phénomène du point de vue tonométrique, ils remarquent une baisse du tonus précédant toujours la réaction capillaroscopique. Les rayons X agissent apparemment, d'après eux, sur les régulateurs du tonus vasculaire.

Lachapèle observe une diminution de la radiosensibilité d'un tissu par la ligature des connexions vasculaires. C'est un fait bien connu puisque certains auteurs, comme Holfelder, utilise couramment la compression

pour diminuer la radiosensibilité de la peau. Jolly et Ferroux constatent une diminution de la radiosensibilité après une injection d'adrénaline. La nutrition normale d'une cellule est donc une condition importante de radiosensibilité, mais l'explication de ce fait sort du cadre histophysiologique. Il faut la rechercher dans les perturbations du métabolisme cellulaire.

D'autres auteurs, partisans de la théorie vasculaire, expliquent la radionécrose tardive, non seulement par l'action directe des rayons X sur les vaisseaux, mais encore par leur action sur le tissu conjonctif, qui agirait secondairement sur les vaisseaux par striction.

La sclérose périvasculaire est considérée par certains (Lehmann) comme un des facteurs principaux de l'ischémie secondaire des tissus irradiés, les vaisseaux étant en quelque sorte englobés dans une gangue fibreuse.

Bjarne Dahl (Oslo, 1938) considère que l'œdème, lui-même consécutif aux lésions vasculaires, aggrave l'ischémie par la compression qu'il cause sur les vaisseaux et crée l'asphyxie, puis la nécrose du tissu. Cette explication, donnée pour les radionécroses aiguës, est aussi valable pour les radionécroses tardives, précédées d'un œdème induré chronique, considéré par Lachapèle comme la lésion « préradionécrotique » la plus fréquente.

3° *Théorie conjonctive*

(Action des radiations sur le tissu conjonctif)

Régand et Lacassagne attirent l'attention sur les lésions du conjonctif lui-même. Nous entendons par conjonctif non les conjonctifs différenciés : muscles, os (dont il sera question plus loin), mais le conjonctif de soutien. Ce tissu est composé de substance fondamentale

(fibres collagènes et élastiques) et de peu de cellules ; il sera donc peu radiosensible, d'après ce que nous savons de la radiophysiologie cellulaire et, de fait, on n'observe de réactions importantes que si on l'expose à des irradiations répétées. Mais il semble que sa fragilité augmente avec le nombre des irradiations, « tandis que dans un tissu complexe, tel qu'un tissu de cancers épithéliaux, les cellules cancéreuses acquièrent un état réfractaire par les irradiations successives, il en est tout autrement des cellules qui se renouvellent très lentement ; ces éléments subissent une sensibilisation progressive, à un moment donné ils se trouvent modifiés à un tel point par les rayons que leur vitalité est désormais précaire ». (Regaud). Le tissu conjonctif dermique, sous-cutané, péri-organique, finit par être saturé de rayons. Il est dans un état de fragilité latente, à la merci de toute irritation traumatique et infectieuse.

4° — *Théorie osseuse*

(Action des radiations sur le tissu osseux)

Le retard de croissance des os irradiés était bien connu depuis les travaux de Récamier (1906) et les expériences postérieures de Tribondeau et Récamier sur des chats nouveau-nés. On s'imaginait, au contraire, que l'os adulte normal était très peu radiosensible. Kienbock, Holtzknecht et Wetterrer, codifiant la sensibilité des divers tissus, s'accordaient pour placer les organes lymphoïdes en tête, le tissu osseux en dernier lieu. En 1922, Regaud a montré que cette prétendue radiorésistance de l'os n'est qu'apparente et que l'os peut être atteint de nécrose après un traitement par les radiations.

Regaud pense que la richesse du tissu osseux en cal-

caire (carbonates et phosphates de Ca), qui est un élément de poids atomique relativement élevé, entraîne la formation d'un important rayonnement secondaire. L'os jouerait en somme le rôle de radiateur secondaire. L'os « se brûle lui-même et brûle les tissus environnants ». C'est ce qui explique que l'os arrive à être plus radio-sensible que le derme sus-jacent: on observe des cas d'ostéoradionécroses sans lésions préalables des tissus mous que les recouvrent.

Les modifications que les radiations impriment à l'os portent sur la substance fondamentale. Toute la matière organique de l'os est détruite; seule demeure la charpente calcique masquant la mort du tissu. La forme reste et la fonction continue à être remplie. C'est ce qui explique la latence des phénomènes d'ostéoradionécrose. Cette zone morte est très fragile; suivant son siège, un traumatisme, même léger, peut provoquer tout aussi bien la fracture spontanée des os longs que l'infection des os superficiels de la face.

Les travaux expérimentaux de D.-B. Phémister (1926) nous apprennent ce que deviennent ces zones de tissu osseux nécrosé non infecté.

Il introduit des aiguilles de radium avec des précautions aseptiques dans le canal médullaire d'humérus et de fémur de chiens. Il pratique des radiographies puis des examens histologiques à des périodes plus ou moins éloignées de celle de l'irradiation. Il constate que la portion d'os nécrosé, non seulement ne se séquestre pas, mais se régénère à la double condition:

- 1° Qu'elle demeure à l'abri de l'infection;
- 2° Que le segment du membre auquel elle appartient ait conservé son fonctionnement physiologique.

II. — MÉCANISME BIOLOGIQUE DES RADIONÉCROSES TARDIVES

Jusqu'à ces dernières années on expliquait les radionécroses tardives par les modifications histologiques des divers tissus qui les supportent. Cependant, ces explications étaient loin de satisfaire tous les esprits, et, dès 1927, Regaud écrivait : « Dans la diminution de la défense (à l'infection), les perturbations de la circulation par lésion vasculaire ont certainement une part, mais nous croyons que l'artérite oblitérante doit être moins fréquemment mise en cause qu'on ne le fait dans la pathogénie des radionécroses tardives et qu'il faut attribuer le rôle essentiel à des modifications physico-chimiques encore inconnues du milieu conjonctif ».

Des recherches dans ce sens furent entreprises un peu partout et surtout en Amérique; grâce à ces derniers travaux nous pouvons décrire maintenant un mécanisme biologique de la radionécrose tardive.

R.-N. Wright (Melbourne, 1936), constate que l'endarterite oblitérante, si fréquemment mise en cause jusqu'à lui, est, au contraire, très rare et que près des zones de nécrose on trouve des vaisseaux histologiquement normaux. Il ne voit dans les tissus irradiés qu'une simple « avascularisation » provenant de la réaction des vaisseaux à la baisse du métabolisme des tissus et non de l'étranglement des vaisseaux par augmentation de la substance intercellulaire: une injection d'histamine dans les cicatrices radiothérapiques amène une vasodilatation des capillaires avec œdème, ce qui n'aurait

pas lieu si les vaisseaux étaient étouffés par du tissu compact.

Pour donner plus de valeur à ces constatations expérimentales, il a suivi les réactions vasculaires des régions irradiées de nombreux malades, au moyen de la température cutanée. Il a trouvé que la température cutanée augmente légèrement durant les deux premières années qui suivent le traitement puis redevient normale; dans quelques cas, la température s'abaisserait finalement au-dessous de la normale.

Les lésions vasculaires post-radiothérapiques seraient donc négligeables. Cela le conduit à chercher ailleurs le mécanisme de la radionécrose tardive et à l'hypothèse d'une longévitité tissulaire réduite.

1° — *Radionécrose par longévitité tissulaire réduite*

R.-D. Wright implante des aiguilles de radium de même poids, mais de filtration différente, dans les régions semblables de quatorze chiens. Les aiguilles les plus filtrées correspondent à 0,800 mm. Au, les moins filtrées se forme un tissu hyalin avec réaction de granulations où l'activité de reproduction est grande. Autour des aiguilles plus filtrées, la transformation hyaline prédomine, la réaction de granulations est beaucoup moins marquée et l'activité de reproduction est infiniment moindre. Quatre radionécroses tardives sont survenues par la suite sur des territoires soumis aux radiations les moins filtrées, c'est-à-dire dans la zone où l'activité reproductrice était la plus grande.

Spears a observé des faits analogues *in vitro* sur des cultures de tissus.

2° — *Radionécrose tardive*
par anomalies abortives de la division cellulaire

Les anomalies abortives de la division cellulaire sont un des multiples processus histologiques de la destruction des cellules par les radiations. Il peut très bien se faire qu'à un moment donné un tissu irradié ne soit formé que de cellules issues de mitoses anormales; certaines d'entre elles donneront d'autres cellules anormales un certain nombre de fois, puis dégèneront; mais beaucoup d'autres ne seront plus capables de se reproduire, elles vieilliront et mourront sur place. L'ensemble réalisera un tissu constitutionnellement fragile et dystrophique, le moindre facteur déclanchera sa nécrose.

3° — *Radionécrose tardive par la lésion du gène*

Les radiolésions cellulaires peuvent demeurer latentes. La cellule, apparemment intacte, peut survivre pendant une période parfois très longue sans manifester aucun trouble, mais, brusquement, à l'occasion d'une transformation fonctionnelle ou d'une reprise d'activité, sa lésion latente se révèle (Régaud); ce phénomène, observé par Bohn (1903) et Guillemot (1907), fut étudié par Lacassagne et Coutard (1923) sur des ovaires de mammifères: quand les follicules quiescents se mettent à évoluer, leur lésion se révèle, entraînant la dégénérescence de l'ovule au moment de sa maturation, de sa fécondation, ou même plus tard, pendant le développement du produit de conception.

Les travaux de Muller démontrent l'existence de

séquelles tardives résultant de l'irradiation d'une cellule germinale. La connaissance de ces faits amène Holthusen (1938) à penser que le retard qui existe dans l'apparition des manifestations dégénératives tardives suggère l'idée d'une lésion du gène: les irradiations répétées cumulent leurs effets dans la substance chromatique.

4° — *Radionécrose tardive*

par augmentation de la radiosensibilité cellulaire

La radiosensibilité est un attribut de l'espèce cellulaire. Elle dépend de plusieurs facteurs. Le facteur reproduction est précisé par la loi de Bergonié et Tribondeau. Le facteur métabolisme a été étudié par Schwarz: la radiosensibilité serait proportionnelle à l'activité du métabolisme des cellules. Pour Regaud, le facteur physico-chimique joue un rôle: les rayons X libèreraient une substance cytotoxique au dépend de la substance collagène; ce poison agirait sur les cellules, causant leurs radiolésions; la masse des cellules lésées modifie le tissu conjonctif et crée un terrain favorable aux radionécroses tardives.

Zirke (Philadelphie, 1936) démontre l'influence de l'acidité intracellulaire et rappelle à ce propos que Wils et Thièle, Fermø et Adolf Spiégel ont trouvé que les protéines sont le plus facilement floculées par les rayons X et gamma à leur point isoélectrique. Elles le sont de moins en moins à mesure qu'elles s'en éloignent dans le sens de l'acidité ou de l'alcalinité, c'est-à-dire qu'elles s'écartent du pH correspondant à ce point; et ce pH n'est pas à confondre avec celui du milieu chimiquement neutre. D'autre par, Pierre Dozois (Baltimo-

re, 1936), étudiant les effets du radium sur le mouvement et la longévité d'*Escherichia coli* en suspension, trouve que le pH du milieu n'est pas modifié par les radiations.

Ainsi, d'après ces différents auteurs le facteur acidité du milieu joue un rôle dans la radiosensibilité, mais n'est pas créé par la radiation elle-même. Il se peut que dans quelques cas pathologiques une augmentation de la radiosensibilité de la cellule soit une cause prédisposante à la radionécrose.

EN RÉSUMÉ :

Il est indéniable que des radionécroses proviennent avec certitude de lésions vasculaires, d'ailleurs cette lésion vasculaire provient elle-même d'une cause plus intime : la radiolésion cellulaire de l'endothélium vasculaire.

Mais il semble bien cependant aujourd'hui que quelques radionécroses tardives apparaissent sur des territoires dont le régime vasculaire est normal. Elles seraient dues uniquement aux radiolésions des cellules irradiées.

Par quel mécanisme ?

Les tissus paraissent rester ou redevenir normaux après irradiation, mais, l'irradiation userait rapidement le nombre de vies des cellules (longévité tissulaire de Wright), empoisonnerait peut-être la cellule par un toxique encore inconnu (hypothèse de Regaud), pervertirait l'activité intracellulaire (division abortive des cellules), et lèserait leurs gènes (lésion latente héréditaire à manifestations retardées de Lacassagne et Muller).

Il ne semble pas que des modifications chimiques accessibles à nos moyens actuels d'analyse se produi-

sent, ni dans la cellule elle-même, ni dans le milieu dans lequel elle vit, quoique ce milieu conditionne la radiosensibilité cellulaire (Zirkle).

Les diverses générations de cellules porteraient donc ces anomalies en puissance, à l'état latent et par conséquent appartiendraient à des tissus paraissant sains. Les propres lésions intracellulaires seraient conditionnées par le milieu physico-chimique au moment de l'irradiation, mais ce milieu ne serait pas modifié par l'irradiation elle-même. Ces lésions resteraient donc simplement héréditaires dans le gène sans manifestations apparentes, jusqu'à ce qu'une cause accidentelle et d'apparence négligeable n'en déclanche les effets: division anormale des cellules, perversion et monstruosité de celles-ci, etc., toutes choses conduisant à la radionécrose tardive.

Ce processus serait aussi favorisé par le vieillissement prématuré des cellules filles de la cellule mère irradiée, par la dystrophie des tissus provenant de l'évolution pervertie des cellules et même par l'état physico-chimique du milieu: relation de celui-ci avec le point iso-électrique des protéines et l'isotomie des tissus.

Diagnostic de la Radionécrose tardive

Le diagnostic de la radionécrose tardive est en général facile: il suffit d'y penser; la difficulté qu'il présente quelquefois provient chez un non cancéreux du retard de ces manifestations et chez un cancéreux de la coexistence de la tumeur et de la radionécrose.

I. — CHEZ UN NON CANCÉREUX

Le diagnostic de la nature radiothérapique de l'ulcération se fait par l'interrogatoire du malade, révélant des irradiations antérieures; aussi est-il très important d'interroger le malade sur ce point.

Une radionécrose cutanée peut être confondue d'après son aspect avec une gomme syphilitique, une tuberculose cutanée ulcérée, un épithélioma. Dans tous ces cas, l'examen bactériologique et la biopsie permettent de porter le diagnostic.

Quant aux ostéoradionécroses tardives, la formation de séquestre, la décalcification, les fractures spontanées

qui les traduisent, font penser respectivement à l'ostéomyélite, à la tuberculose, aux maladies dystrophiques de l'os.

Seule, la connaissance des irradiations antérieures et l'absence des signes cliniques qui accompagnent ces diverses affections, permettront de rattacher ces symptômes à leur véritable cause.

II. — CHEZ UN CANCÉREUX

1° — Le cancer a été guéri, et *la radionécrose apparaît ailleurs que sur l'emplacement du cancer.*

Le diagnostic est alors évident. On constatera toujours que la nécrose siège dans le champ d'irradiation.

2° — Le cancer a été guéri, et *la radionécrose apparaît sur l'emplacement de l'ancien cancer.*

Est-ce une radionécrose? Est-ce une récidiye? Question capitale à trancher avant d'entreprendre toute thérapeutique. Le diagnostic sera fait :

- par l'interrogatoire;
- par l'examen clinique;
- par la biopsie.

a) *L'interrogatoire:*

Il nous apprend le mode de début et les conditions techniques du traitement antérieurement suivi.

a) *le début:* il est brusque et douloureux, c'est une radionécrose tardive. La douleur cependant peut faire défaut; c'est, la plupart du temps, à l'infection sura-

joutée que doivent être rattachés les phénomènes douloureux. Il est lent et progressif dans le cas d'une récurrence.

β) *conditions techniques du traitement antérieur* : rayons X ou radium? Les radionécroses sont plus fréquentes que les nécroses par rayons X.

— La dose: la dose reçue est toujours une dose forte dans le cas de radionécrose tardive.

— La filtration: insuffisante dans le cas de radionécrose tardive cutanée.

— La répétition des irradiations pendant longtemps et l'association radium et rayons X augmentent la possibilité des radionécroses tardives.

Ce n'est que rarement que ces facteurs seront portés à notre connaissance pour aider notre diagnostic.

b) *L'examen clinique:*

a) *l'aspect*: ulcère jaunâtre recouvert de débris sphacelés, très douloureux et ne saignant pas dans le cas de radionécrose; ulcération dont le fond et les bords bourgeonnent, qui repose sur une base indurée et qui saigne facilement dans le cas d'un cancer.

β) *adénopathies*: ganglions durs et bien séparés dans le cas d'un cancer; au contraire, adénopathie molle légèrement fluctuante dans le cas de radionécrose tardive.

γ) la température s'élève au-dessus de la normale dans les radionécroses.

c) *La biopsie:*

Tous ces signes sont souvent en défaut et, dans bien des cas, le diagnostic ne pourra se faire que par la biopsie.

On conçoit aisément l'importance capitale d'un tel diagnostic, l'égal danger à temporiser s'il y a récurrence et à pratiquer un nouveau traitement par les radiations quand il y a nécrose.

3° — *Coexistence de cancer et de radionécrose tardive*

L'aspect clinique permet souvent de différencier les zones néoplasiques bourgeonnantes et rouges des zones de nécrose jaunes et atones. La biopsie seule donne une certitude.

Traitement de la Radionécrose tardive

La chronicité de la radionécrose, la lenteur de la cicatrisation, la gravité qu'elle revêt quelques fois ont suggéré toutes sortes de moyens thérapeutiques afin d'abréger son évolution.

Les traitements traumatisants ont causé plus de mal que de bien, car il faut toujours se souvenir que la nécrose apparaît sur un territoire mort, entouré de tissus rendus débiles par les radiations. Le traitement sera proportionné à l'étendue, à la profondeur, au siège des lésions. C'est une question de sens clinique.

Nous allons envisager successivement :

- le traitement des radionécroses cutanées;
- le traitement des ostéoradionécroses;
- le traitement des chondronécroses.

I. — TRAITEMENT DES RADIONÉCROSES CUTANÉES

Il tend vers un double but : désinfection et cicatrisation.

1° — *La désinfection locale*

Tout d'abord nettoyer : aider à l'élimination des débris sphacelés qui forment clapiers, favorisant l'infection. Pour cela : lavages fréquents à l'eau bouillie sans pression, avec un jet fin ; irrigation avec du sérum physiologique ou du liquide de Dakin dilué ;

Désinfection, s'il y a lieu : n'employer les antiseptiques chimiques qu'avec circonspection. Il faut avant tout des antiseptiques légers (Lamarque) : bleu de méthylène à 1 %, rogerma. Préférer les antiseptiques biologiques, tels le sérum hypertonique glucosé (Nogier), le sérum de Leclanché et Vallée (Brocq), les bouillons vaccins.

Le traitement anti-infectieux général inactif dans la majorité des cas, a donné de bons résultats à Chaumet qui a guéri une radionécrose du genou par cinq injections de Propidon, et à Lhemann qui conseille des injections de Thiosinamine.

2° — *Aider la cicatrisation*

Maintes méthodes ont été préconisées :

a) *Moyens médicaux :*

La pommade à l'insuline permet à Raynal d'obtenir, en huit jours, la cicatrisation d'une radionécrose (face dorsale du pied), qui avait résisté à tous les autres traitements.

b) *Moyens physiques :*

Ne les employer qu'avec prudence et uniquement pour des nécroses peu étendues :

— Cryocautérisation employée par Bordier, Milian et Holfelder ;

— Infrarouges utilisés avec succès par Chaunet ;

— Effluviations de haute fréquence.

— athérapie par le radon ; méthode paradoxale, nous semble-t-il, mais qui a donné de bons résultats à E. Uhlmann (Istamboul, 1939). Il applique une pommade de vaseline contenant 50 à 100 unités électrostatiques de radon par gramme, dont la période est de quatre jours. Il laisse huit heures sous pansement de cellophane. Il recommence autant de fois que nécessaire, avec sept jours d'intervalles entre les traitements.

c) *Moyens chirurgicaux :*

Ils possèdent seuls une portée générale certaine.

— La sympathectomie périartérielle est pratiquée par Leriche et S. Schoenhof.

— L'avivement des bords suivi de greffe épidermique convient aux nécroses très superficielles et indemnes de toute infection (Lachapele et Scott).

— *L'excision en bloc est la méthode de choix, lorsqu'elle est possible. Elle supprime l'escharre et l'infection, et amène la cicatrisation définitive dans le délai le plus bref. Notre Maître, le Professeur Lamarque, estime qu'elle ne doit être tentée que lorsque les lésions paraissent stabilisées. Mais pour réussir, il faut que l'incision passe en tissu sain non irradié (Scott, Kriser, Wintz et Gutib).*

II. — TRAITEMENT DE L'OSTÉORADIONÉCROSE

1° — *Fracture spontanée des os longs*

Maintenir, pour éviter des déplacements. Laisser consolider sans intervenir et faire reprendre au plus vite le fonctionnement physiologique.

2° — *Ostéonécroses infectées des maxillaires*

Nettoyer et instituer une thérapeutique spirillicide : attouchements au néosalvarsan en glycérolé préparé extemporanément (Lachapèle); au Centre Curie, nous utilisons ce procédé, mais avec beaucoup de prudence et en applications peu fréquentes et espacées. Le Professeur Lamarque conseille les lavages avec des antiseptiques légers en solution isotonique. Le bicarbonate de soude, qui lutte contre l'acidité du milieu buccal, lui paraît particulièrement efficace.

Certains auteurs emploient des insufflations de sel de bismuth. Mutermielch et Lavedan conseillent d'associer bismuth et extraits hépatiques.

Les poussées inflammatoires réclament quelques fois des incisions et des débridements.

Pour si utile que soit ce traitement anti-infectieux, il est sans action sur la nécrose osseuse. L'exérèse chirurgicale des parties nécrosées a souvent donné des résultats décevants. Il est difficile, impossible même, de préciser l'étendue des lésions; aussi est-il préférable de n'enlever l'os nécrosé que lorsqu'il est devenu spontanément mobilisable.

III. — TRAITEMENT DES CHONDRONÉCROSE°

La nécrose des cartilages du larynx, une fois diagnostiquée, doit être opérée. Les circonstances dans lesquelles elle se produit font que la laryngectomie totale n'est qu'une opération palliative et toujours très grave.

En résumé:

Le traitement des radionécroses se réduit à deux indications:

- 1° Désinfection prudente et légère toujours;
- 2° Exérèse chirurgicale quand elle est possible.

Toutes les autres méthodes ne sont que des mesures palliatives qui ne font que masquer notre impuissance à hâter l'évolution d'une affection d'une désespérante longueur. C'est pourquoi, en présence de la gravité de la radionécrose, en raison du peu d'efficacité de nos mesures thérapeutiques, il faut tout faire pour éviter, dans la mesure du possible de tels accidents.



Prophylaxie

L'étude de l'étiologie des radionécroses tardives nous a montré, d'une part, les conditions de techniques défectueuses incriminables; d'autre part, le rôle du traumatisme et de l'infection en dernière analyse dans le déclenchement des accidents. En conséquence, les précautions à prendre pour éviter la radionécrose tardive seront :

I. — AVANT L'IRRADIATION

A) Désinfection des lésions; en particulier mise en état de la bouche avant tout traitement par les radiations d'un cancer de la région bucco-pharyngée. Traiter la pyorrhée alvéolo-dentaire. Extraire les chicots (Duffieux, del Regato). Désinfecter le vagin, premier acte d'une application vaginale de radium.

B) Résection préalable des cartilages et des os voisins envahis par le cancer quand elle est possible (Coutard et Hautant).

II. — CONDITIONS DE TECHNIQUE

POUR ÉVITER LES RADIONÉCROSES TARDIVES

A) Ne donner les fortes doses qu'à bon escient, c'est-à-dire uniquement pour la cure des cancers. S'abstenir d'employer les rayons X dans un autre but quand il exige de fortes doses, en particulier pour obtenir l'épilation définitive (méthode dangereuse et qui est rarement motivée).

B) Eviter la répétition des doses.

C) Eviter les traitements longs.

D) Eviter le rayonnement secondaire et, pour cela :

— utiliser le radium suffisamment filtré ;

— utiliser les rayons X homogènes ;

— utiliser le champ minimum.

Pour prévenir les effets du radium sur les tissus sains avoisinants la région traitée, Maurice Sullivan a imaginé des appareils de prothèse de formes variées, suivant les cas et dans la construction desquels entre du plomb destiné à absorber le rayonnement diffusé.

III. — APRÈS IRRADIATION

A) Avertir le malade ayant reçu beaucoup de rayons de la fragilité de la région irradiée.

B) Protéger le territoire contre le soleil, le froid, le frottement.

C) Pas d'intervention chirurgicale, pas d'applications d'agents physiques (U.-V.), ou de caustiques chimiques dans la zone irradiée. Si une intervention chirurgicale est nécessaire dans la région à traiter, le physiothérapeute doit la faire pratiquer aussitôt après, et, mieux encore, avant son irradiation.

D) Respecter les fractures spontanées. Le radiothérapeute qui traite une lésion en surface doit toujours songer que ses radiations pénètrent dans la profondeur et ne restent pas sans effet.

Observations

Nous avons réuni six observations de radionécrose tardives tout à fait typiques. Notre maître, le Professeur Lamarque, nous a fait l'honneur de nous communiquer quatre observations pour illustrer notre travail (observations n^{os} 1, 2, 5, 6). Les observations 3 et 4 sont dues à l'obligeance de M. le Professeur Terracol.

La première de nos observations se rapporte à une radionécrose tardive des parties molles compliquées d'ostéoradionécrose du maxillaire inférieur. Les trois observations suivantes ont trait à des ostéo-radionécroses du maxillaire inférieur. Dans la cinquième observation il s'agit d'une radionécrose de la langue. Enfin, notre dernière observation se rapporte à une ostéoradionécrose fermée des deux tibia.

OBSERVATION N° 1

M. G..., 50 ans.

*Radionécrose tardive des parties molles compliquée
d'ostéo-radionécrose du maxillaire inférieur.*

Il s'agit d'un malade qui présentait un cancer de dimension extrêmement réduite du bord droit et libre de la langue. Un chirurgien pratiqua une biopsie qui enleva totalement la tumeur. L'examen histopathologique montra qu'il s'agissait d'une épithélioma-spino-cellulaire. Par mesure de prudence, le chirurgien compléta son acte chirurgical par une application de radium sous forme d'aiguillage. La lésion cicatrisa normalement en un mois, après une réaction de la muqueuse, semblable à celle que le chirurgien avait coutume d'observer dans les applications de même genre qu'il pratiquait avec succès depuis longtemps. Brusquement, deux mois après la cicatrisation, la langue se gonfla et devint extrêmement douloureuse; la parole et la déglutition des solides devinrent impossible; seuls, les liquides pouvaient être absorbés, mais avec de grandes difficultés. L'état général du malade était très grave.

Au niveau de la première molaire droite se creusa une profonde ulcération du plancher buccal. Presque aussitôt apparut une adénopathie sous-maxillaire et carotidienne, et, en même temps, la région sus-hyoïdienne s'empâtait et présentait une consistance ligneuse. Le

chirurgien pensa alors à une récidive massive locale avec propagation au plancher buccal et aux relais ganglionnaires et envisagea l'éventualité d'un nouveau traitement par les rayons. C'est à cette occasion que le Professeur Lamarque fut appelé à voir le malade.

Il put constater : une langue énorme, rouge, vernissée, empêchant de fermer la bouche et de parler ; des lèvres œdématisées ; une énorme adénopathie cervicale et sous-maxillaire, formant un seul bloc relativement mou et douloureux à la palpation, bien qu'il ne présentât aucune tendance à la fluctuation. Les régions sus-hyoïdienne et sous-mentonnière étaient encore plus douloureuses et extrêmement tendues. L'examen de la cavité buccale permettait de voir sous la langue une profonde ulcération, sorte de cratère en direction de la paroi antérieure du pharynx, dans lequel on aurait pu rentrer le doigt et qui était tapissé, ainsi que le plancher buccal et son pourtour, d'un enduit blanc jaunâtre. La palpation, extrêmement douloureuse de la région ulcérée, permit cependant de se rendre compte de sa dureté ligneuse. Partout ailleurs, la muqueuse buccale était quasi-normale, bien que légèrement rouge.

Etant donnés les caractères cliniques et le mode de début de l'ulcération et de l'adénopathie, et étant donné que le traitement du cancer pouvait être considéré comme largement suffisant, le Professeur Lamarque rejeta l'hypothèse d'une récidive avec métastase et porta le diagnostic de radionécroses tardives des tissus mous avec infection.

Le pronostic était très sombre à cause de l'état général du malade et parce qu'on ne pouvait savoir si les lésions avaient atteint leur maximum à ce moment-là.

La thérapeutique instituée fut la suivante : plusieurs fois par jour, lavage, au jet sans pression, avec une solution isotonique de bicarbonate de soude ; alcalinisation continue de la bouche, pansements humides autour du cou et sous le menton. Dans le cratère sublingual, quelques injections d'une solution très étendue d'arsénobenzol. Des attouchements au baume du Pérou ainsi que des séances de rayons X anti-inflammatoires provoquèrent une recrudescence de phénomènes douloureux et furent rejetés. Après huit mois de ce traitement, suivi régulièrement, l'adénopathie avait complètement disparu et le cratère sublingual s'était comblé en dernier lieu. Le malade était donc guéri lorsqu'il a présenté des douleurs dans le maxillaire inférieur ; une radiographie ne montra rien. Mais, un mois plus tard, une nouvelle radiographie montra un long séquestre répondant au bord supérieur du maxillaire inférieur droit. Ce séquestre présentait 4 à 5 cm. de longueur (fig. 1). L'os mort ne tarda pas à paraître à travers la gencive ; à ce moment, de nouveaux phénomènes inflammatoires et de la douleur réapparurent. Petit à petit, le séquestre devint plus visible, se mobilisa ; on put l'enlever facilement et à partir de ce moment le malade paraît complètement guéri ; son état se maintient ainsi depuis plusieurs mois.



Fig. 1

Observation 1. — Monsieur G...

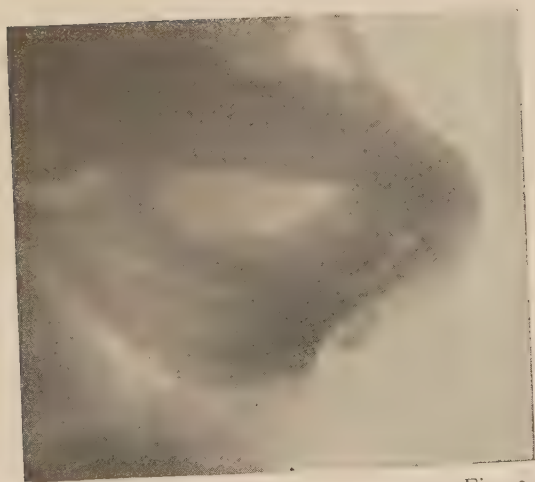


Fig. 2

Observation 2. — Monsieur F...

OBSERVATION N^o 2

M. F..., 53 ans.

Ostéo-radionécrose tardive du maxillaire, survenue seize ans après l'irradiation.

Le malade dont il s'agit dans cette observation avait été opéré d'un cancer de la lèvre inférieure. Il avait fait une récurrence locale qui avait été traitée par le radium en 1924. En 1928 il présenta une adénopathie cancéreuse sous-maxillaire non opérable, qui fut traitée par curiothérapie en surface, par le Professeur Lamarque. Le malade cicatrisa parfaitement mais, aussitôt après le traitement il présenta un peu plus qu'une épidermite suintante qui laissa après elle une télangiectasie à l'angle de la mâchoire. Fréquemment, sur la cicatrice cutanée, apparaissait une petite phlyctène qui guérissait en quelques jours. Pendant l'hiver 1940, par suite du froid auquel le sujet était exposé, apparut une phlyctène plus étendue que les précédentes qui découvrit ensuite un cratère de la dimension d'une pièce de 50 centimes, au fond duquel on aperçut bientôt le maxillaire. Une radiographie a montré un petit séquestre (fig. 2) qui devint mobile assez tardivement. On allait intervenir pour en hâter l'expulsion quand, un matin, le malade, en faisant son pansement, constata la chute d'un petit fragment d'os qui tomba par terre: c'était le séquestre qui s'était spontanément éliminé. A partir de ce moment, la cic-

trisation s'est produite rapidement et le sujet est actuellement guéri. La thérapeutique suivie a consisté en des applications de paraménol (Bruneau) et de collohirtol (Chauvin), en pansement, afin de prévenir l'infection.

OBSERVATION N° 3

M. G. J..., 55 ans.

Ostéo-radionécrose du maxillaire inférieur, survenue quatre ans après l'irradiation.

Il s'agit d'un malade qui a subi, en 1927, des séances de radiothérapie pour un lupus érythémateux de la face. Les lésions lupiques ont rapidement rétrogradées. Mais, *quatre ans plus tard*, au cours de *soins dentaires*, est apparue une tuméfaction de la joue gauche avec des phénomènes inflammatoires. Tous les examens sont restés négatifs et en particulier les urines sont normales, ainsi que les réactions sérologiques. Divers traitements ont été institués : pyoformine, pulvérisation au Dakin, lavages de bouche, pansements au sérum alcoolisé. C'est alors, en septembre 1931, que le malade est vu par M. le Professeur Terracol. Une radiographie, pratiquée aussitôt, montre une zone de nécrose siégeant sur la branche montante gauche et sur l'angle du maxillaire inférieur. Il ne pouvait s'agir que d'une radionécrose. Peu après, la peau rougit puis s'ulcère, laissant progressivement l'os à nu.

La maladie se complique par suite de poussées d'érysipèle de la face qui rétrocedent lentement.

On suit cliniquement et par des radiographies successives la marche de la nécrose osseuse qui, peu à peu, se limite et aboutit à la formation d'un séquestre qui est enlevé ultérieurement. Dans les mois qui suivirent l'ulcération se cicatrisa.

Cette observation montre le danger couru par l'emploi des rayons X pour le traitement d'affections rebelles qui nécessitent de fortes doses mais qui ne présentent pas par elles-mêmes une gravité suffisante pour motiver leur emploi.

OBSERVATION N° 4

Mlle Jeanne B..., 27 ans.

Ostéo-radionécrose du maxillaire inférieur.

Cette observation se rapporte à une jeune fille qui a subi, il y a cinq ans, un traitement par rayons X pour hypertrichose de la face. Elle entre au service de la clinique oto-rhino-laryngologique pour « accidents dentaires », à la suite de l'*avulsion d'une dent*.

La présence de cicatrices et de zones dépilées sur la face permet de penser à des accidents de radionécrose tardive.

La radiographie décèle la présence d'une zone de nécrose étendue depuis la moitié de la branche horizon-

tales de la mandibule jusqu'à la moitié de la branche montante.

L'état de la malade est grave, par suite d'infection secondaire. Ce n'est qu'après de longs mois que la nécrose se limite et permet l'extraction d'un volumineux séquestre.

Il s'en suit une pseudarthrose que l'on peut immobiliser et, peu à peu, une régénération osseuse s'effectue grâce aux débris parcellaires osseux qui ont été respectés le long du bord inférieur de la mandibule.

La malade, revue récemment, est restée guérie, mais il persiste une défiguration faciale assez marquée.

Cette observation, de même que l'observation n° 6, met en relief les grands dangers de l'épilation par rayons X. Celle-ci nécessite, en effet, de fortes doses et nous pensons que ce procédé est à rejeter comme inutilement dangereux.

OBSERVATION N° 5

M. X... 63 ans.

Radionécrose de la langue avec issue fatale.

Il s'agit d'un malade atteint de leucoplasie verruqueuse du dos de la langue et traité par curiepuncture par le Professeur Lamarque. La dose donnée fut inférieure à celle prescrite pour un cancer de la langue. La cicatrisation fut tout à fait normale. Quelques mois plus

tard, le malade fait une radionécrose tardive des tissus mous avec infection et adénopathie. L'état général du malade était mauvais. Le professeur Lamarque conseille néanmoins d'attendre tout en pratiquant une désinfection légère. Devant la lenteur de l'évolution, l'entourage décide de montrer le malade à un chirurgien. Ce dernier, sans prendre aucun renseignement sur le traitement suivi et sur ce qui l'avait motivé, décide l'opération sans penser à la radionécrose, persuadé qu'il s'agissait d'une récurrence néoplasique. Les résultats furent désastreux: le malade succomba quelques jours après l'opération, qui avait étendu et aggravé les lésions avec une grande rapidité.

OBSERVATION N° 6

M^{me} F..., 58 ans.

Ostéo-radionécroses fermées des deux tibias.

Cette observation se rapporte à une femme relativement jeune, qui fut traitée par les rayons X, pour hypertrichose des mollets. La dose ne fut pas excessive, semble-t-il, puisqu'il n'y a pas eu d'épilation. Toutefois, le traitement fut fait avec des rayons pénétrants. Quoiqu'il en soit, à quelques temps de là, la malade fit une fracture spontanée du tibia droit. Cette fracture ne consolida pas, bien qu'elle fut simple. Pour supprimer la pseudarthrose un chirurgien tenta une greffe osseuse

qui ne prit pas, bien entendu, mais, pis encore, aggrava l'étendue de la radionécrose.

La nécrose s'étendit rapidement et aboutit à la perte de 5 à 6 cm. d'os. Le Professeur Lamarque, alors consulté, put constater une large pseudarthrose et une atrophie considérable des deux fragments tibiaux, avec une modification spéciale de l'os qui présentait les caractères de l'os des vieillards, c'est-à-dire disparition de la substance organique, pour ne laisser subsister que des éléments minéraux (fig. 3). Huit ans après, aucune amélioration ne s'était manifestée dans cette jambe, quand, sa cause appréciable, la jambe gauche se fractura à son tour. Il s'agissait encore d'une fracture simple avec juxtaposition des fragments (fig. 4). Le Professeur Lamarque conseilla le refus de toute intervention chirurgicale. Depuis, la malade conserve toujours sa fracture, mais il n'y a pas de pertes de substance et les radiographies les plus récentes permettent de penser qu'une consolidation osseuse est en cours.

Cette observation permet de souligner le rôle néfaste joué par l'intervention qui aggrave l'étendue de la destruction osseuse. Elle ne s'imposait pas puisqu'il n'y avait pas de séquestre et que la lésion était fermée.



Fig. 3

Observation 6. — Madame F...



Fig. 4

Observation 6. — Madame F...

Conclusions

I. — La radionécrose tardive, comme son nom l'indique, est la mort (nécrose) des cellules, du fait des rayons (radionécrose). Elle est imprévisible et constitue un accident rare, mais non exceptionnel.

II. — Elle survient toujours après une période de latence plus ou moins longue. Elle apparaît lorsque l'énergie absorbée a été importante (fortes doses de radiations). Les tissus peuvent avoir présenté des traces de leur irradiation antérieure ou bien avoir conservé leur apparence normale.

III. — Tous les types cellulaires peuvent accuser cet effet, mais les radionécroses les plus fréquentes sont celles des tissus mous : peau, muscles (langue), glande (intestin), les ostéoradionécroses et les choncronécroses.

IV. — On peut distinguer deux types essentiels :

a) Les radionécroses fermées aseptiques, par exemple celles des os profondément situés ;

b) Les radionécroses ouvertes, toujours compliquées d'infection, telles les ostéoradionécroses des maxillaires et les radionécroses de la langue.

V. — Les principaux caractères cliniques sont :

- la brutalité du début ;
- le sphacèle des tissus formant une plaie atone, très douloureuse et ne saignant pas ;
- l'atteinte marquée de l'état général ;
- l'adénopathie du type inflammatoire ;
- l'extrême lenteur de la cicatrisation.

VI. — Le pronostic dépend de l'étendue et de la profondeur des lésions, de la région atteinte. Il est généralement grave, surtout quand il y a des complications infectieuses.

VII. — Ses causes sont : premièrement, d'ordre technique, surdose et faible pénétration du rayonnement utilisé ; deuxièmement, d'ordre biologique, ces dernières étant dues surtout à la mauvaise répartition chronologique des rayons.

VIII. — Ses facteurs favorisants et déclanchants sont le traumatisme et l'infection.

IX. — Son mécanisme de production est complexe et admet de nombreuses hypothèses : mécanisme histopathologique par lésion des vaisseaux entraînant une hypotrophie de tout un territoire ; mécanisme biologique par lésion cellulaire demeurant latente mais constituant un état de moindre résistance vis-à-vis des agents extérieurs (traumatiques ou infectieux).

X. — Son diagnostic, facile si on y pense, est quelquefois délicat. L'importance du diagnostic différentiel avec une récurrence néoplasique est capitale. On conçoit

l'égal danger à temporiser s'il y a récidence et à pratiquer un nouveau traitement par les radiations quand il y a nécrose. La biopsie s'impose.

XI. — Son traitement, long, et, en général, peu efficace, doit être extrêmement doux. Il se réduit à une prudente désinfection.

XII. — Sa prophylaxie réside avant tout dans l'emploi d'une bonne technique; utiliser des rayons suffisamment filtrés, un faisceau homogène, un champ minimum; éviter la répétition des doses et les traitements longs; veiller à l'homogénéité de la répartition du rayonnement dans toute l'étendue de la lésion. Elle consiste aussi dans un certain nombre de précautions à prendre avant et après le traitement.

Avant irradiation:

Désinfection préalable des lésions nécessitant parfois, pour être complète, certaines résections.

Après irradiation:

La fragilité latente de la zone irradiée commande une grande circonspection de la part:

du malade;
du médecin;
du chirurgien.

Bibliographie

- ARCELIN. — Rapport sur les phénomènes cutanés tardifs dus à la radiothérapie. *VIII^e Congrès Intern. d'Elect. et de Radiol Méd.* Lyon, juillet 1914.
- BACLESSE. — Quelques considération sur la roentgen-thérapie employée seule dans le traitement des épithéliomas avancés du col de l'utérus et du vagin. In *Archives de l'Institut du Radium, Radiophysologie, Radiothérapie*, vol. III, fasc. 3, 1937.
- BADE, HEINZ, KUNTSCHE, GERHARD. — Wirkungen von Roentgenstrahlen auf den knochen (Expremimentelll untersuchungen an Hunden). *Forsch. a. d. Geb. d. Roentgenstrahlen*, sept. 1939, 60, pp. 235-242.
- BADE, HEINZ. — Lasst sich ein Einfluss v onRoentgenbestrahlungen, die toleranzgrenze der Haut nicht überschreiten, auf die querges treifte Muskulatur nachweisen? *Strahlentherapie*, 1939, 65, pp. 455-467.
- BARTHÉLEMY. — Troubles trophiques de la région mammaire dus aux R. X. *Bull. Soc. Fr. de Dermat.*, 1901, p. 89.

- BROCQ (L.). — Du rôle des infections microbiennes dans la pathogénie de certaines ulcérations qui se développent sur la radiodermite tardive. *Rréunion Dermat. de Strasbourg*, 5 mai 1922. In *Bull. de Soc. Fr. de Derm.*, 1922, p. 53.
- BUHTZ, HELMUT. — Uber Schädigung des Darmes bei Roentgenbestrahlung. *Strahlentherapie*, 1939, 64, pp. 291-310.
- CHAUMET. — Quelques cas de radiodermites chroniques avec les enseignements qu'ils comportent. *Bull. Off. de la Soc. Franç. d'Electro-Radiol.*, mars 1933, p. 177.
- COUTARD (H.) et HAUTANT (A.). — Résultats du traitement du cancer endo-laryngé par les R. X. *Ann. des maladies de l'oreille*, etc., XLIII, p. 962.
- COY (H.-A. Mac). — Necrosis following Radium treatment: a preliminary report. *M. J. Australia*, 1934.
- DECHAUME (M.). — Nécroses des maxillaires à caractères exceptionnels. *Soc. Fr. de Dermat.*, séance du 19 avril 1934; in *Bull. de la Soc. Fr. de Dermat.*, t. 41, 1934, p. 637.
- DECHAUME, LIÈVRE (J.-A.), WEISSENBACH (R.-J.). — *Journée internationale du rhumatisme*, Paris, 9 oct. 1937. In *Revue du Rhumatisme*, nov. 1937, p. 893.
- ARTHUR, DESJARDIN. — Radiosensitiveness of cells and tissues and some medical implications. *Arch. Surg.*, nov. 1922, 25, pp. 926-942.
- DOBROVOLSKAIA-ZAVADSKAIA (N.). — Action des foyers radioactifs sur les vaisseaux sanguins. *Lyon Chirurgical*, juillet-août 1924.

- DOZOIS (Pierre), GRANT (E.), WARD, FRANK WILSON HATCHEL. — The effect of radium irradiation on the electrophoretic velocity, viability and p h of « escherichia coli » suspensions. *A. J. of Roentgenology*, mars 1936, pp. 392-398.
- DUFIEUX. — Contribution à l'étude de l'ostéoradionécrose tardive du maxillaire. *Thèse Paris*, 1927.
- FABRY. — Treatment of a severe roentgen burn of the hands with radium and doramad salve. *Med. Linil*, oct. 2, 1925.
- FREUN (Léopold). — Nach 36 Jahren spaeterscheinungen an mit Roentgen vorbestrahlten hauststellen. *Strahlentherapie*, 1933, 47, pp. 88-92.
- GLAUNER (R.). — Vegetatives nervenystem und roentgenstrahlen. *Strahlentherapie*, 1938, 61, pp. 1-72.
- GRASMANX. — Ueber « Roentgenspaetschaedigungen » der Hant nebst kasuistischem Beitrag. *Deutsch Zeitochr. f. Chir.*, 1923, t. CBXIX, p. 115.
- HAENISH. — Spoetschoedigungen. 13^e long. *Deutsch. Roentg. Gessello. In Forsch. d. Roentgenstr.*, 1922, t. xxx, p. 145.
- HODGES (Paul-C.), BRUNSWIG (Alexandres), PERRY (S.-P.). — The role of roentgen. Ray wawe length in skin tolerance. *A. J. of Roentg.*, août 1935, 34, pp. 234-240.
- HOFMEISTER (F.). — Ueber todlich verlanfende Roentgenschaedigung des Kehlkopfes. *Munch Med. Woch.*, 1922, p. 1687.
- HOLTUSEN (H.). — Die allgemein biologische Wirkung der Roentgenstrahlen. *Strahlentherapie*, 1938, 62, pp. 228-239.

- JAUSION et PECKER. — Radiodermite ulcéreuse tardive au niveau d'injection de bromure de mésothorium. *Soc. Fr. de Derm.*, séance du 13 décemb. 1928. In *Bull. de la Soc. Fr. de Derm.*, décemb. 1928, t. 35, p. 915.
- JOLLY et FERROUX. — Action des rayons X sur les tissus. Diminution de la réaction d'un organe très sensible au moyen d'adrénaline. *C. R. Soc. de Biol.* 24 janvier 1925, t. xcii, p. 125.
- JOLLY (J.). — Action des rayons X sur les cellules. Diminution de la réaction d'un organe sensible par la ligature des artères afférentes. *C. R. Soc. de Biol.*, 19 juillet 1924, t. xci, p. 532.
- JOLY (Marcel). — Théorie personnelle sur l'action des radiations de courtes longues d'onde sur la cellule vivante. *Bull. et Méd. Soc. de Radiol. Méd. de France*, février 1933, 21, pp. 103 à 106.
- KOENIG. — Zur Roentgenschoedigung nach Halsbestrahlungen. *Munch Med. Woch.*, 1923, n° 18, p. 558.
- KRISER. — Rapport au IV^e Congrès de l'Ass. Germ. de Radiol. tchécoslovaque. In *A. J. of Roentg.*, 1925.
- KRUCHEN (C.). — Spatschaedigungen durch Roentgenstrahlen. *Strahlentherapie*, 1937, 60, pp. 466-475.
- LACHAPÈE (A.). — Radionécroses tardives. *Thèse Bordeaux*, 1926.
- Action des rayons X sur les cellules. Modification de la radiosensibilité par ligature des connexions vasculaires. *C. R. Soc. de Biol.*, 5 juillet 1924, t. xci, p. 351.

- LAMARQUE (P.). — Radionécroses tardives. *Montpellier-Médical*, 1941, t. XIX-XX, n° 4.
- LATTES (J.-S.). — Sur la nature corpusculaire du rayonnement responsable du phénomène de nécrose et sur l'épaisseur optimum des filtres. *Bull. de l'Acad. de Sciences*, 15 oct. 1923, p. 798.
- LEHMANN. — Radionécroses tardives dans les cancers pelviens irradiés. *Bull. Off. de la Soc. Franç. d'Electr. et Radiol.*, avril 1936.
- LEROUX (Louis). — Un cas de radionécrose du maxillaire inférieur. *Soc. de Laryngologie des Hôpitaux de Paris*, séance du 20 janvier 1942. In *Ann. d'Otol.*, 1942, 1-3, p. 62.
- LESSERTISSEUR. — Du traitement par les rayons X des épithéliomas spino-cellulaires ou épidermoïdes de la peau. *Thèse Paris*, 1923.
- MARKL (J.). — Etude expérimentale de l'action du radium sur l'endothélium des capillaires sanguins. *Ann. d'Anat. Patho. Méd. Chir.*, janvier 1925.
- MATAS (R.). — Remarks on the delayed or removed appearance of X rays burns after long period of latency. *J. Off. Roentg.*, janvier 1925.
- MIESCHER (G.). — Clinical features and pathogenesis of late Roentgen injuries of the skin. *Schweizer. Med. Wchn Schr.*, déc. 1925, 3, pp. 1111-1118.
- MILIAN (G.). — Radiodermite ulcérée du front. *Revue Franç. de Dermat. of Venerologie*, 1934, 10, pp. 43-51.
- MOLESWORTH (E.-H.). — X rays necrosis. *M. J. Australia*, 1934.

- MOTOJIMA. — Recherches expérimentales sur une langue de grenouille. *Arch. El. Méd.*, 1925, 1926.
- MUCHLMANN et MEYER. — Beitrage zur Roentgenschaedigung tiefgelegener Gewebe. *Strahlentherapie*, 1923, t. xv, f. 1, p. 48.
- MUTERMILCH et LAVEDAN. — Traitement des infections streptococciques secondaires des cancers et principalement des cancers du col utérin par les autovaccins locaux. *Soc. de Biol.*, juin 1923, t. LXXXIX, p. 291.
- ODIN. — Sur les accidents dus aux rayons X. *Arch. d'Elect. Méd.*, 1902, p. 513.
- PETERSEN et HELLMAN. — Ueber Roentgenspaetschaedigungen der Haut und ihre Ursache. *Strahlenth.*, 1920, t. xi, p. 474.
- PERTHES. — Die biologischen Wirkungen der Roentgenstrahlen. *Strahlenth.*, 1922, t. xiv, p. 738.
- PERUSSIA. — *Strahlentherapie*, 54, 1935.
- PFOERRINGER. — Die Roentgentherapie der Chirurgischen Tuberkulose. *Roentgentaschenbuch*, t. vi, p. 149.
- PHEMISTER (D.-B.). — Radium necrosis of bone. *Am. J. of Roentg.*, xvi, 1926, p. 340.
- RAYNAL. — Radiodermite tardive chronique et insuline. *Bull. Off. Soc. Fr. d'Electr. et Radiol.*, février 1929.
- REGATO (DEL). — Dental lesions observed after Roentgentherapy in cancer of the buccal cavity, pharynx and larynx. *Am. J. of Roetg.*, sept. 1939.
- REGAUD (C.). — Sur la nécrose des os atteints par un processus cancéreux et traité par les radiations. *Soc. de Biol.*, juillet 1922, p. 427.

- Sur la sensibilité du tissu osseux normal vis-à-vis des rayons X et gamma et sur le mécanisme de l'ostéoradionécrose. *Soc. de Biol.*, juillet 1922, p. 629.
- Sur les principes radiophysiologiques de la radiothérapie des cancers. *Arch de l'Inst. du Radium, Radiophysiologie et Radiothérapie*, vol. II, fasc. 3.
- RÉGAUD (C.), NOGIER (Th.), LACASSAGNE (A.). — Sur les effets redoutables des irradiations étendues de l'abdomen et sur les lésions du tube digestif déterminés par les rayons X. *Arch. El. Méd.*, 1912, p. 321.
- RÉGAUD (C.) et MUTERMILCH. — L'infection secondaire des cancers, son rôle au point de vue traitement radiothérapique. *Paris Médical*, 3 février 1923.
- RÉGAUD (C.) et LACASSAGNE (A.). — Effets histophysiologiques des rayons X et du radium sur les tissus adultes normaux des animaux supérieurs. *Arch. de l'Inst. du Radium Radiophysiologie et Radiothérapie*, 1927, vol. I, fasc. 1.
- RÉGAUD (C.) et FERROUX (R.). — Sur la diversité des réactions des tissus traités par rayons X en rapport avec le facteur temps et sur la relativité de la dosimétrie biologique dans la roentgenthérapie des tumeurs malignes. *Arch. de l'Inst. du Radium, Radiol. et Radiothérapie*, vol. II, fasc. 3.
- ROSSEN (A. VAN). — Injury to the larynx induced by X rays treatment. *Acta oto-larynx*, 1924, fasc. 1, p. 66.

- RUPPE et LEBOURG. — Thorionécroses tardives du maxillaire. *Revue de Stomatologie*, août 1932.
- SALOTTI et ADELCHI. — Primi resultari di ricerche capillariscopiche, capillari-grafiche e tonometriche sulla azione di radiazioni di diversa lunghezza d'onda. *Radiol. Méd.*, oct. 1932, 19.
- SANDERS (A.). — Zer Kentniss der Roentgenschaedigungen am darm. *Sthralh.*, 1924, t. xviii, f. 2, p. 457.
- SIEDAMGROTZKY (K.). — Ueber das Verhalten der Hautkapillaren un roentgenbestrahlten Gebiet. *Strahlenth.*, 1925, t. 8, f. 1, p. 84.
- SCHIFFBAUMER. — Beitrag zur frage der knochener krankungen nach Strahlenbehandlung wegen Uteruskarzinom, 1933.
- SCHMIEGELOW (E.). — Brûlure occasionnée par les rayons X simulant une récidence du cancer. *Acta laryng.* 1922, p. 248.
- SCHMIDT (H.-E.). — Kehlkopfgangraen als Roentgenspaetehaedigung. *Virchow's Erch.*, t. ccxxxi, p. 557.
- SCOTT (R.-K.). — Radionecrosis a clinical study. *M. J. Australia*, 1934.
- Notes on the prophylaxis of radionecrosis. *Am. J. of Cancer*, 1935.
- SCHMITZ (H.). — The prevention and treatment of roengen injuriès of the skin. *Am. J. of Roentg.*, décembre 1937.
- SCHWARZ et FRANK (A.). — Strahlenqualitat und Hautreaktion. *Strahlentherapie*, 1934.
- SCHOENHOF (S.). — In 4^e Congrès de l'Assoc. Germaine des radiologistes tchécoslovaques à Prague, 25 octobre 1925.

- SCHREUSS. — Roentgenschaedigungen der Hant. *Forsch. d. Roentg.*, 1922-1923, t. xxx, p. 81.
- SÉBILEAU (G.). — Radionécrose tardive du maxillaire inférieur. *Bull. Soc. Nat. de Chirurg. C. R. S.*, 24 février 1926, t. 3, n° 8, 6 mars 1926.
- SPEDEK (E.). — Effets immédiats et lointain des irradiations avec filtration. *Arch. Elect. Méd.*, février 1912, p. 109.
- SKINNER. — Two cases of severe X ray necrosis. *Forsch. d. Roentgenstr.*, t. viii, p. 138.
- SULLIVAN (M.). — A preventive dental plate to prevent undesired radium réactions of structures adjacent to the treated area. *Am. J. of Roentg.*, march 1938.
- SUZUKI. — Cité par *Glauner*.
- UHLMANN (Erich) (Istamboul). — The treatment of injuries produced by rayons X and radioactive substances. *Am. Journ. of Roentg.*, janvier 1939.
- VOGT. — Erfahrungen über die Heilung gyaekologischer Operations wunden nach voransgegangener roentgensbestrahlung. *Munch. Med. Woch.*, 1922, n° 43, p. 1524.
- WEISSENBACH, DECHAUME et TÉMINE. — Nécrose du maxillaire inférieur chez un cirrhotique ayant reçu des injections de thorium X, treize ans auparavant. In *Bull. de la Soc. Fr. de Derm. et Syph.*, février 1939.
- WETTERER. — Die hochfiltrierte Sfrahlungin der Dermatoroentgentherapie. *Roentgen taschenbuch.*, t. viii, p. 147.

WINTZ et CUTIC. — In *IV^e Congrès de l'Ass. Germ. des Radiologistes tchécoslovaques*, Prague, 25 oct. 1925.

WRIGHT (R.-D.) (Melbourne). Pathological manifestations in radionecrosis. *M. J. of Australia*, 1934.

— Modification of the biological effects of radon by alteration of filtration, a study in radionecrosis. *Am. Journ. of Roentg.*, novembre 1936, pp. 622-631.

ZIRKE (Philadelphie). — Manifestation of radiosensitivity by means of readily penetrating acids and bases. *Am. Journ. of Roentg.*, février 1936, pp. 230-238.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la thèse ayant pour titre :
Contribution à l'étude des radionécroses tardives
par Madeleine LEVÈRE.

Je pense que la Faculté peut en permettre l'impression
Montpellier, le 6 Juin 1942
le Professeur, LAMARQUE

Vu :
Montpellier, le 5 Juin 1942
le Doyen, GIRAUD

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 9 Juin 1942
p. le Recteur,
Le Vice-Président du Conseil de l'Université
Augustin FLICHE

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

